

ANNÉE 1974

N°

N° 14

DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES
DANS LE SÉRUM
D'ENFANTS NOUVEAUX - NÉS

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 7 MAI 1974

PAR

Marie - Françoise RIGGS

Président du Jury : Melle le Professeur J. ORFILA

Juges

: M. le Professeur VITSE

: M. le Professeur PIUSSAN

: M. le Professeur DANIEL



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551517_0025

ANNÉE 1974

N°

DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES
DANS LE SÉRUM
D'ENFANTS NOUVEAUX - NÉS

THESE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 7 MAI 1974
PAR
Marie - Françoise RIGGS

Président du Jury : Melle le Professeur J. ORFILA
Juges : M. le Professeur VITSE
: M. le Professeur PIUSSAN
: M. le Professeur DANIEL

A MON EPOUX

Je lui affirme ici toute mon admiration et lui garantis la sincérité de mon amour.

Puisse notre union me garder force et courage.

A PIERRE-EMMANUEL et ALEXANDRE, mes enfants

Que ma tendresse m'aide à faire pour eux ce que mes parents ont fait pour moi.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

qui ont suivi avec indulgence et compréhension le cours de mes études.

Que leur exemple de courage et de droiture trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MES SOEURS et BEAU-FRERE

en témoignage de mon fidèle attachement.

AUX GRANDS-PARENTS de mon époux

Ils m'ont accueillie avec spontanéité et générosité, puis n'ont guère mesuré leur affectueux dévouement à l'égard de mes enfants.

Puisse l'assurance de mon affectueuse présence aider à cicatriser le deuil qui les a séparés.

A MES BEAUX-PARENTS

Qu'ils soient ici remerciés de la confiance qu'ils m'ont toujours témoignée.

A TOUTE MA FAMILLE

A CELLE QUI M'A ACCUEILLIE

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Mademoiselle le Professeur J. ORFILA

Professeur titulaire de Bactériologie, Virologie, Immunologie générale

Biologiste des Hôpitaux

Chef de Service

Officier des Palmes Académiques

Etudiante, j'ai apprécié la clarté de votre enseignement dans une discipline que vous savez dépouiller de ses détails fastidieux et inutiles pour un médecin.

Stagiaire, vous m'avez rassurée par un accueil chaleureux et encourageant.

Avec patience, vous avez su me donner le goût d'un travail bien fait.

Votre rigueur bienveillante a su me guider tout au long de cette thèse.

Soyez assuré, Mon Cher Maître, de ma profonde gratitude ainsi que de mon admiration dévouée et respectueuse.

A MES JUGES

Monsieur le Professeur VITSE

Professeur titulaire de clinique obstétricale

Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux

Chef de Service

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. J'ai été votre élève dans une spécialité à laquelle seuls votre autorité compétente et votre enseignement d'une clarté et d'une logique pénétrante ont pu m'initier. Je vous prie de trouver ici l'expression de mon humble reconnaissance.

Monsieur le Professeur PIUSSAN

Maître de Conférence Agrégé de Pédiatrie

Médecin des Hôpitaux

J'ai été séduite par la chaleur de votre expérience sercine dans une spécialité que vous avez su me faire aimer par votre sens du concret et votre didactisme convaincant. Il m'est agréable de pouvoir vous exprimer ici ma respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur DANIEL

Maître de Conférence Agrégé de Bactériologie

Biologiste des Hôpitaux

Je tiens à vous exprimer ma gratitude pour les marques d'intérêt que vous me témoignez en acceptant de juger ce travail. Puisse celui-ci être un témoignage de mon profond respect et de mon sincère dévouement.

A MES MAITRES DANS LES FACULTES

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

en remerciement de leur enseignement.

A Madame et Monsieur le Professeur LAUDE

qui m'ont honorée de leurs conseils et de leur sollicitude.

Aux Docteurs T. BROUSSOT et P. MARGAT

qui m'ont enrichie de leur accueil et de leur générosité.

A Mademoiselle le Docteur A. LE PAGE

dont j'admire le dynamisme professionnel ainsi que le grand dévouement.

A Monsieur le Chanoine COSSERAT,

à Monsieur l'Abbé TRONQUCY

en témoignage de mon respectueux dévouement.

A Mademoiselle C. CORBELL

dont j'ai longuement apprécié le sympathique dévouement, la dextérité et l'efficacité.

Je la remercie d'avoir pris sur un temps que je sais précieux pour m'accueillir et assumer l'important travail de laboratoire qu'exigeait cette thèse.

A Monsieur le Docteur RISBOURG

en remerciement de sa bienveillante collaboration.

A Mademoiselle M.D.VAST

qui a accepté de consacrer ses loisirs à dactylographier cette thèse ne ménageant ni temps ni patience. Je m'enorgueillis de notre solide amitié.

A Mademoiselle A. QUENEL

qu'elle soit ici remerciée d'une collaboration
particulièrement aimable et compétente.

A Mademoiselle B. THEVENART,

à Madame H. LECLERCQ

qui m'ont accueillie si gentiment et m'ont laissée
quelque peu perturber leur travail de secrétariat.

Au personnel des Services de NEO-NATALOGIE et de GYNECO-
OBSTETRIQUE du C.H.U. d'Amiens

qui a réalisé les prélèvements sans lesquels cette
étude n'aurait pu être envisagée.

En très sincère remerciement.

AUX MEDECINS qui m'honorent de leur amitié

Monsieur le Docteur R.A. CALAIS

Monsieur le Docteur B. FRISON

Monsieur le Docteur A. GUEROULT

Monsieur le Docteur J. RYCKEBUSCH

Monsieur le Docteur B. TROGNON

A MES AMIS

Madame O. ADT

Madame et Monsieur le Docteur P. HIART

Madame et Monsieur le Docteur P. HOLIN

Madame et Monsieur le Docteur D. LEROY

Monsieur et Madame R. JEHANNO

Monsieur M. MIART

Madame R. CARETTE

Monsieur et Madame A. COPIN

Madame M.C. FAUCHEUX

Mademoiselle M.J. BOUCHER

Au Personnel du Service d'ERGOTHERAPIE centrale de l'Hôpital
Départemental Philippe Pinel

dont j'ai apprécié l'efficacité et le dévouement.
Il me plaît à louer sa qualification technique qui m'a été
d'un grand secours dans la mise en page de ce travail.

En médecine, on ne prêtera pas attention à des théories plausibles mais à l'expérience et à la raison à la fois. Je suis d'accord que la théorie doit être approuvée pourvu qu'elle soit basée sur des faits et tire ses déductions systématiquement de l'observation, mais des conclusions tirées d'un raisonnement non aidé de l'expérimentation seront difficilement utiles contrairement à celles dictées par l'observation de faits expérimentaux.

HIPPOCRATE, Préceptes

I N T R O D U C T I O N

L'infection a toujours été considérée, et à juste titre, comme l'un des risques majeurs encourus par le nouveau-né. Elle peut avoir une triple origine :

- tantôt l'infection néonatale est la conséquence d'une atteinte transplacentaire, dont la syphilis et plus récemment les viroses et parasitoses constituent des exemples bien connus.
- tantôt l'infection atteint le nouveau-né au cours de l'accouchement, se manifestant alors surtout par une atteinte cutanéomuqueuse et respiratoire.
- tantôt enfin, le nouveau-né est contaminé après sa naissance : cette infection post-natale est remarquable par sa latence au cours des premiers jours, le caractère fruste ou atypique de ses symptômes, la fréquente multiplicité de ses localisations.

La grande sensibilité du nouveau-né à l'infection impose la nécessité d'un diagnostic précoce, or souvent la clinique est déficiente. Ces dernières années il est apparu intéressant de se tourner vers les immunoglobulines.

Après avoir fait une revue de la littérature, nous rapporterons les résultats obtenus à propos de 108 cas au Laboratoire de Bactério-Immuno-Virologie du C.H.U. d'Amiens.

I

GÉNÉRALITÉS sur l'INFECTION

I GENERALITES SUR L'INFECTION

I 1. Voies de l'infection

L'infection néo-natale peut survenir au cours de la gestation, pendant le travail et l'accouchement, ou immédiatement après la naissance.

D'ailleurs, on considère actuellement de plus en plus que le "splendide isolement" de l'enfant in utero ne réalise pas une réelle protection, mais qu'au contraire la mère est souvent la source de l'infection ante-natale.

I.1.1. L'infection ante-natale peut survenir avant tout début de travail

La membrane amniotique est alors intacte. Selon l'âge de la grossesse, cette infection entraînera des embryopathies, des foetopathies, enfin des naissances prématurées. Cette division chronologique n'est en réalité pas toujours aussi tranchée et l'infection peut se prolonger pendant toute la grossesse. Ainsi le virus de la rubéole, après une contamination au cours du premier trimestre ayant entraîné une embryopathie, peut persister et donner une foetopathie chronique (rubéole congénitale) et parfois même être retrouvée chez le même nouveau-né âgé de plusieurs semaines. Le foetus peut être contaminé durant cette période ante-natale soit par voie transplacentaire, soit par voie de contiguïté.

I 1.1.1. En faveur du passage transplacentaire des germes, il existe dans beaucoup de cas des signes de forte présomption plutôt que des preuves formelles. En effet, il est classique de dire que pendant toute la grossesse, il n'y a pas de communication entre les circulations maternelle et foetale ; cependant, en fin de grossesse, la barrière placentaire est de plus en plus mince et devient comparable à l'endothélium pulmonaire. Certes, on a pu parfois mettre en évidence le même germe, sinon toujours dans le

sang de la mère, du moins dans le placenta et chez l'enfant par exemple lors de rubéoles, de maladies des inclusions cytomégaliqnes, de toxoplasmoses. Par contre on a retrouvé plus souvent le même germe dans les sangs de la mère et du foetus, alors que le placenta ne présentait pas de lésions spécifiques ; dans ce cas, l'infection amniotique à membranes intactes ou l'infection par contiguité peuvent donner des résultats identiques.

Enfin, le même germe trouvé dans le placenta et le sang du nouveau-né peut en imposer pour une infection transplacentaire mais le point de départ n'en est pas obligatoirement hémotogène et ici encore l'infection a pu gagner le placenta par contiguité.

Il reste à dire que le placenta même infecté isolément peut rester une barrière efficace.

I 1.1.2. Considérons maintenant l'infection par contiguité

C'est l'endomètre qui est la "plaque tournante" de ce mode d'infection, soit par la voie ascendante de germes vaginaux, soit par des germes venant des trompes ou au cours d'épisodes bactériémiques.

A partir de ce foyer d'endométrite souvent latent, le foetus peut être infecté par voie sanguine ou par voie amniotique transmembraneuse. Il sera néanmoins difficile de faire la preuve de ce mode d'infection.

Chez la mère, il faudra rechercher soigneusement une infection génitale (pertes séro-sanglantes), une endométrite spécifique (tuberculeuse ou listérienne), ou la notion de manœuvres abortives.

Par ailleurs, notons que l'étude histologique du placenta, du cordon ou des membranes n'a guère de valeur spécifique mais simplement d'orientation devant les lésions inflammatoires qu'elle révèle.

La localisation de l'infection chez le nouveau-né, après diffusion, n'a guère de valeur puisque tous les viscères peuvent être atteints. Notons avec BENIRSCHKE (56), l'at-

teinte élective lors de grossesse gemellaire du jumeau situé près du col alors que les deux produits de conception sont atteints de façon analogue quand ils sont côte à côte.

I 1.2. L'infection peut survenir du début du travail jusqu'à la fin de l'expulsion

Elle sera moins grave et moins généralisée que l'infection ante-natale.

S'il y a rupture prématurée des membranes, l'infection amniotique est alors à craindre, surtout après la 12^{ème} heure. Il faudra dans ce cas vérifier l'aspect du liquide amniotique et rechercher les germes pathogènes par culture de prélèvements au cordon ou au niveau des membranes, par exemple.

Il ne faut pas négliger enfin la contamination possible par la filière génitale au cours de l'accouchement par voie basse.

I 1.3. L'infection survient parfois chez le nouveau né à terme

Il est censé être protégé par les anticorps maternels transmis. En fait, certains peuvent être en quantité suffisante pour protéger l'enfant quand d'autres ne passent pas ou mal la barrière placentaire.

L'infection post-natale serait pourtant principalement exogène, à condition bien sûr d'être certain que le nouveau-né soit indemne d'infection même latente à la naissance. Parfois, une plaie ombilicale infectée, des manœuvres de réanimation, une exsanguino-transfusion présagent de la porte d'entrée.

Dans d'autres cas, il faudra typer les germes pour incriminer ceux qu'on aura retrouvés chez le personnel soignant, la mère ou le milieu ambiant.

Ainsi, depuis le début de la grossesse jusqu'aux premiers jours qui suivent la naissance, bien des voies s'offrent

théoriquement aux différents micro-organismes pour atteindre le fœtus.

En fait, en pratique, un germe ou un parasite donné emprunte de préférence certaines voies sinon à peu près toujours la même.

La voie hématogène transplacentaire est choisie par les virus, protozoaires et spirochètes, tandis que bactéries et mycobactéries sont surtout responsables d'infection amniotique par contiguïté.

Enfin, l'infection au "passage de la filière génitale" surviendra avec le virus de l'herpès, les mycoses ou les gonocoques.

I 2. Les germes en cause

Une "esquisse" de classement des germes en cause suffit à mesurer l'étendue du problème de l'infection néonatale afin de la déceler précocément et de la combattre efficacement. Nous ne citerons ici que les germes les plus fréquemment responsables d'infections néc-natales.

I 2.1. Les virus

Nous retiendrons d'abord :

celui de la rubéole :

Quand la souche est très "virulente" elle peut être responsable soit d'avortement, soit de mort in utero. Le plus souvent elle est la cause d'embryopathies maintenant bien connues depuis les travaux de GREGG en 1941.

La maladie peut encore évoluer chroniquement pendant toute la période fœtale voire après la naissance bien que ces nouveaux-nés, porteurs de virus, naissent pourtant avec un taux élevé d'anticorps neutralisants aussi bien d'origine maternelle que fœtale.

La contamination du fœtus se fait par voie hématogène transplacentaire. On retrouve le virus chez la mère, localisé dans le placenta, dans 40 à 70 % des cas alors qu'il n'est présent, chez les embryons, que dans 20 à 35 % des

cas seulement.

Enfin, le rôle protecteur des gamma-globulines reste très controversé et il reste donc préférable de ne pas exposer les femmes enceintes au risque rubéolique pendant le premier trimestre de grossesse même quand elles ont déjà fait la maladie et il est, bien sûr, hors de question de vacciner toute femme enceinte.

Le virus de la maladie des inclusions cytonégatives :
.....

La maladie passe inaperçue chez la mère où elle est heureusement rare car 81 % des adultes sont immunisés. La transmission transplacentaire est probable comme tendent à le prouver messieurs LELONG et LE TAN VINH (305) en montrant des cellules à inclusions dans le placenta.

Le virus de la poliomyélite :
.....

Contractée au cours du premier trimestre de grossesse, la poliomyélite entraînera le plus souvent un avortement mais si le foetus survit, il sera indemne d'embryopathie. Si elle survient en fin de grossesse, elle pourra entraîner une mort in utero ou laisser l'enfant sain mais parfois prématuré. Enfin le nouveau-né pourra faire très précocement une forme bruyante et mortelle.

A côté de la transmission transplacentaire la plus fréquente il faut souligner la contamination possible par déglutition de sécrétions vaginales au passage ou de sang de la mère lors d'une césarienne. (Dans ce cas, la date d'apparition des symptômes est plus tardive).

Bien sûr, la liste des virus mis en cause dans l'infection du nouveau-né ne saurait exclure le virus de l'herpès, qui contamine l'enfant au passage.
.....

Le virus de la varicelle :
.....

qui le contamine in utero ou en post-natal selon la date

de déclaration de la maladie,

son homologue, le virus du zona, forme secondaire de l'infection herpétique.

Nous ne retiendrons, concernant le virus de la vaccine, que l'information pratique d'éviter la vaccination anti-varicelle durant les quatre premiers mois de grossesse.

Le virus de la varicelle et celui de l'encéphalite équine sont peu rencontrés de nos jours.

Le virus de l'hépatite, dont l'action sur le fœtus est encore mal précisée, serait peut-être responsable d'atrésies des voies biliaires.

Citons enfin les virus coxsackies, de la rougeole, de la grippe, de la chorioméningite lymphocytaire, des oreillons, celui responsable de l'ophtalmie du nouveau-né, les adénovirus et virus Echo, enfin celui de la rage.

Il ressort de cette longue énumération que le mode de passage pour la majorité de virus est le plus souvent transplacentaire mais la voie empruntée dépend avant tout du lieu où se perpétue l'infection virale.

La place de plus en plus grande des virus dans l'étiologie de l'infection néo-natale ne doit pas faire oublier celle :

I 2.2. des Bactéries qui reste importante malgré l'avènement des antibiotiques.

Parmi les cocci :

Le staphylocoque infecte exceptionnellement le foetus avant le travail.

Par contre, l'infection vaginale est une source importante de contamination.

La source de contamination est souvent le personnel hospitalier qui transmet fréquemment des germes antibiorésistants. Le nouveau-né leur offre, bien sûr, diverses portes d'entrée dont l'ombilic qui est un excellent milieu de culture, sa colonisation précédant d'ailleurs de vingt quatre heures celle du nasopharynx. De plus, certains nouveaux-nés attirent plus que d'autres le staphylocoque : EICHENWALD (167) les appellent "Cloud Babies" sources essentielles de contagion pour leurs petits voisins.

Le streptocoque peut quant à lui contaminer soit le liquide amniotique après rupture prématurée des membranes soit le foetus lors du passage.

Le pneumocoque peut traverser le placenta ou contaminer l'enfant au passage n'entraînant dans ce dernier cas que des conjonctivites.

Le gonocoque infecte classiquement le nouveau né au passage de la filière génitale entraînant conjonctivite et ophtalmie purulente mais ne traverse pas le placenta.

Enfin, le méningocoque n'entraîne pas d'infection congénitale.

Parmi les mycobactéries :
.....

La tuberculose, seule, retiendra notre attention. Quoique la contamination post-natale soit de loin la plus fréquente, il faut dire quelques mots de l'atteinte héma-

togène transplacentaire qui n'atteint le fœtus que si la tuberculose maternelle est très grave et dans ce cas entraîne souvent une prématurité avec des lésions polyviscérales, surtout abdominales, ainsi que des lésions placentaires variables. La contamination par le liquide amniotique infecté est plus fréquente que l'atteinte transplacentaire, et dans ce cas la tuberculose maternelle est torpide.

Le nouveau-né est prématuré car il y a endométrite et atteint d'une miliaire primaire et congénitale.

Enfin, l'enfant peut s'infecter au passage de la filière génitale et présenter après un temps de latence des adénites cervicales.

La listériose :

occupe une place importante parmi les infections à germes Gram +.

Quand l'infection chez la mère se produit pendant la grossesse, les signes de septicémie maternelle sont parfois nets, l'hémoculture souvent positive, le travail se déclenche rapidement, l'enfant naît mort ou gravement atteint, alors que l'état de la mère s'amende très rapidement comme si les signes infectieux chez celle-ci étaient secondaires à une infection fœtale toujours évolutive. Mais souvent la maladie maternelle reste discrète.

Si la listériose est chronique dès la conception, son diagnostic ne sera fait qu'après l'accouchement devant les signes d'atteinte de l'enfant.

La contamination par voie transplacentaire hénatogène donnera une forme miliaire de haute gravité pouvant parfois entraîner une mort in utero. Si l'enfant survit, il présentera au bout de 5 jours au plus une septicémie néonatale gravissime.

La contamination pendant le travail ou l'accouchement peut être secondaire à une infection amniotique ou se réaliser lors du passage. Elle entraînera une méningite mais de meilleur pronostic que la forme septicémique.

La contamination après la naissance est exceptionnelle et n'est affirmée que si les signes cliniques n'apparaissent qu'après le 9^e ou 10^e jour.

Les Bacilles à Gram - :
..... :

Les entérobactéries surtout prennent une place de plus en plus importante dans la pathologie infectieuse néonatale. On peut expliquer cela par la généralisation des antibiotiques sélecteurs de souches résistantes à Gram -, et par le fait également que les anticorps maternels contre ces germes traversent mal le placenta (GILLOT et BODIN).

Il peut s'agir d'Escherichia Coli qui entraîneront une contamination ante ou per-natale s'ils sont d'origine maternelle, saprophytes des voies génitales ou digestives.

A l'opposé de cette contamination materno-foetale par des Escherichia Coli saprophytes pour la mère, la contamination post-natale est le fait de Colibacilles pathogènes des gastro-entérites infantiles.

Il peut s'agir encore de Salmonella typhi ou d'autres salmonelles, de shigelles, de protéus, de klebsielles.

Bien que les entérobactéries soient les germes à Gram - rencontrés le plus souvent, il faut souligner que la fréquence des infections néonatales par bacilles pyocyaniques a nettement augmenté ces dernières années car il s'agit d'un germe résistant, sélectionné ici encore par l'antibiothérapie. Il atteint tout particulièrement les prématurés et surtout après la naissance par l'intermédiaire des incubateurs, aspirateurs, tentes à oxygène..., tous recoins humides utilisés dans les services de prématurés. La contamination par les mains des infirmières, la multiplication des explorations instrumentales et des injections expliquent ensuite leur diffusion.

Pour les anaérobies telluriques ou bacilles du
.....
tétanos, la contamination est presque toujours post-natale
par l'intermédiaire de la plaie ombilicale

Les spirochètes clôturent la liste des microbes
.....
avec le tréponème pâle dont le rôle dans les infections néo-
natales n'a plus la place prépondérante qu'on lui accordait
autrefois, à moins que la recrudescence actuelle de la sy-
philis ne s'accroisse. Il faut savoir dans ce cas que la
contamination du fœtus se fait le plus souvent par voie
transplacentaire après le 5^e mois, et que la recherche d'an-
ticorps chez la mère devrait se faire après ce 5^e mois.

Nous aborderons maintenant l'un des chapitres les
plus intéressants de cette énumération :

I 2.3. Les protozoaires

et principalement la toxoplasmose, actuellement
seule fœtopathie connue d'origine parasitaire. Il faut sa-
voir que la contamination se fait surtout en France par in-
gestion de viande mal cuite. C'est une maladie très fré-
quente mais qui reste souvent inapparente.

La toxoplasmose congénitale est toujours acquise par voie
hématogène transplacentaire. Le fœtus est infesté au cours
de la phase parasitémique aiguë de la maladie maternelle,
c'est-à-dire avant que celle-ci n'ait pu fabriquer assez
d'anticorps neutralisants. Par ailleurs ceux de poids molé-
culaires importants ne peuvent passer à aucun moment la
barrière placentaire.

L'infestation fœtale est nulle pendant les premières se-
maines ou provoque l'avortement, ce qui explique l'absence
d'embryopathies. C'est au cours du deuxième trimestre que
se situe la période la plus dangereuse entraînant des fœ-
topathies.

Le nouveau-né atteint de toxoplasmose congénitale présente-
ra soit une forme oculaire pure, soit une forme incomplète

ou un seul symptôme est isolé (ictère, hydrocéphalie), ou enfin une forme inapparente ou latente très fréquente où les signes cliniques ne se manifesteront que dans l'enfance ou l'adolescence.

Parmi les protozoaires, citons pour mémoire le paludisme congénital rare tant dans nos régions que dans les zones fortement impaludées.

I 2.4. Les mycoses

Elles réalisent la dernière étiologie que nous citerons. C'est en particulier le candida albicans qui contamine l'enfant surtout au passage génital même si la mère ne souffre pas de vaginite, entraînant lésions buccales, digestives ou pulmonaires.

Le candida a été suspecté de contaminer le fœtus par voie amniotique entraînant prématurité, infestation pulmonaire massive et lésions cutanées étendues.

Enfin, la contamination post-natale est bien connue, souvent bénigne et localisée (rarement pulmonaire).

Cette liste des micro-organismes responsables d'infection néo-natale s'allonge continuellement.

A côté de ceux qui sont d'actualité comme le virus de la rubéole, la listéria, le toxoplasme, il faut faire une place aux autres car l'expérience montre que certains d'entre eux risquent de devenir prioritaires dans l'avenir.

Il serait intéressant pour déceler la voie de l'infection d'obtenir beaucoup plus souvent au moins un examen histologique du placenta, des membranes, du cordon, or celui-ci n'est pas fait systématiquement et les signes d'infection néo-natale n'attirent souvent l'attention du praticien que trop tard.

Une vigilance soutenue des accoucheurs et Pédiatres qui se doivent de solliciter, les uns devant une anamnèse na-

ternelle défavorable, les autres devant des signes de présomption clinique, la collaboration du bactériologiste et de l'immunologiste, doit permettre dans l'avenir une meilleure approche de ce vaste problème.

II

MOYENS de DÉFENSE du NOUVEAU-NÉ

CONTRE l'INFECTION

II MOYENS DE DEFENSE DU NOUVEAU-NE CONTRE L'INFECTION (397)

II 1. Défense anti-infectieuse. Classification des Immunoglobulines

L'épreuve délicate imposée à l'organisme humain au cours des premières heures de la vie ne comporte pas seulement une adaptation à un nouveau mode de vie aérien et autonome. Il va lui falloir s'adapter à une vie collective et se trouver brutalement face à l'univers des micro-organismes et, même si ce nouveau-né a déjà pu subir au cours de sa vie foetale des attaques microbiennes, il devra maintenant assumer seul sa défense.

Le nouveau-né fera appel pour cela à tous les moyens de défense dont il dispose et qui, bien que perfectionnés, n'ont jamais été mis à l'épreuve.

Ces moyens de défense comportent des éléments "passifs" représentés par les structures externes de la peau et des muqueuses ; viennent ensuite les réactions locales et générales non spécifiques, enfin les défenses cellulaires et humorales.

Pour bien comprendre le statut très particulier du nouveau-né, il nous est paru indispensable de rappeler avec suffisamment de précision les données de base de l'immunité anti infectieuse, la période péri-natale constituant d'ailleurs un moment essentiel des mécanismes immunologiques en général.

II 1.1. Les défenses externes : revêtement cutanéomuqueux

Premier écran opposé aux agents infectants, le revêtement cutanéomuqueux joue un double rôle dans la protection de l'organisme :

- un rôle passif de "barrière" mais aussi,
- un rôle actif grâce au développement de systèmes immunitaires spécifiques et non spécifiques sous l'action

de germes saprophytes et pathogènes, et ce en l'absence de tout processus pathologique.

II 1.2. La réaction inflammatoire

Le second moyen de défense du nouveau-né contre l'infection est la réaction inflammatoire, d'abord locale aussi efficace que celle de l'adulte quoique un peu nuancée, puis générale qui se manifeste surtout par la fièvre qui inhibe la virulence de nombreux agents infectieux. Il est à noter cependant que chez les nouveaux-nés et même les prématurés, le processus de régulation thermique fonctionne remarquablement mais peut être facilement débordé non seulement par les variations du milieu ambiant mais aussi lors d'agressions infectieuses. En conséquence, l'élévation thermique est fréquente au début d'une infection sévère mais cette réaction s'épuise rapidement. Néanmoins, nous manquons encore d'arguments pour considérer ce comportement comme un handicap très sérieux dans la lutte contre l'infection.

II 1.3. Les défenses cellulaires (210)

Nous allons aborder maintenant le domaine de l'immunité où interviennent les "défenses cellulaires", troisième "armée" opposée aux agents infectieux.

Le phénomène phagocytaire, qui fut découvert en 1880 par METCHNIKOFF en un temps où s'affrontaient violemment les défenseurs des théories cellulaires et humorales de l'immunité, en est l'arme de choc. La phagocytose est la propriété que possèdent certaines cellules d'englober et de détruire les corpuscules étrangers à l'organisme et notamment les microbes.

Elle représente une transition entre la réaction inflammatoire locale qui la favorise et les défenses humorales. Il n'est pas du ressort de cette étude de décrire en détail la phagocytose. Rappelons cependant au passage - que l'hyperleucocytose consécutive à l'injection de bactéries est plus nette chez l'animal immun,

- que l'opsonine est un facteur sérique favorisant la phagocytose qui groupe au moins deux substance de nature différente, l'une thermolabile et l'autre thermostable. Est-il nécessaire d'affirmer que la guérison serait impossible sans de très nombreuses infections sans la phagocytose ? Il n'est d'ailleurs pour s'en persuader que de constater l'extrême fragilité aux infections des malades frappés d'agranulocytose.

Le nouveau-né dispose indiscutablement d'un pouvoir phagocytaire et il est même fort probable que ce pouvoir existe chez le fœtus et augmente avec l'âge : cette activité serait déterminée par les opsonines présentes même avant la naissance mais le problème est de savoir si celles-ci sont d'origine maternelle ou fabriquées par le fœtus.

Les travaux récents de SOLOMON (489) ont confirmé la présence de facteurs opsonisants dans la fraction IgM et a montré que les phagocytes du système réticulo-endothélial sont fonctionnels à un âge très précoce. Le déclin du pouvoir opsonisant du sérum du nouveau-né semble parallèle à la disparition des anticorps d'origine maternelle, déclin qui sera compensé par la production active des opsonines retrouvées, aussi bien dans la fraction IgM que dans la fraction IgG.

Rappelons pour mémoire que l'allaitement maternel et surtout le colostrum apporte différents facteurs stimulant la phagocytose.

Chez les prématurés, l'activité phagocytaire est proportionnelle au poids de naissance : elle est ainsi très diminuée chez les prématurés ayant un poids inférieur à 1,5 kg.

Nous ne forçons que citer un aspect, bien qu'essentiel de défense cellulaire contre les virus que sont les interférons car les études consacrées à leur fabrication chez le nouveau-né sont à peu près inexistantes.

II 1.4. Facteurs humoraux non spécifiques

Avant d'inaugurer le chapitre essentiel de notre

étude sur les moyens de défense du nouveau-né contre l'infection, il faut bien sûr citer les facteurs humoraux non spécifiques en général mal connus et pourtant si utiles dans la dernière étape de la défense anti-infectieuse.

L'existence de substances bactéricides dans le sérum humain ou animal est soupçonnée depuis longtemps pour expliquer l'état d'immunité non spécifique vis-à-vis des infections, pouvoir protecteur contre la maladie dont jouit tout organisme doué d'une activité physiologique normale et équilibrée.

Dès 1880, BEHRING décrivait un facteur bactéricide que BUCHNER devait considérer comme un facteur cytotoxique général, thermolabile, auquel il donne le nom d'ALEXINE. En 1895, BORDET définissait avec précision les propriétés du COMPLEMENT qu'il identifiait à l'Alexine, puis FLEMING, en 1922, mettait en évidence dans les sécrétions nasales puis dans d'autres sécrétions biologiques un principe bactéricide : le LYSOZYME.

II 1.4.1. Le complément :

Composant normal du sérum, le complément s'y trouve à des taux qui ne dépendent en rien d'une immunisation active. Il s'agit d'un complexe formé de plusieurs éléments chimiques différents, désignés par les symboles C'1, C'2, C'3.... C'8. Chaque composant correspond à une étape d'une chaîne de réactions complexes qu'on ne saurait mieux comparer qu'à celle de la coagulation.

On peut affirmer que le substrat ultime de la réaction est la membrane cellulaire et la succession des interventions des différents facteurs sert à élaborer un agent capable de provoquer une rupture de cette membrane. De plus, certains composés intermédiaires sont impliqués dans la phagocytose déjà citée.

Le taux du complément contenu dans le sérum de la mère s'abaisse jusqu'à la 32^e semaine de grossesse puis remonte ensuite vers la normale.

La synthèse du complément par le fœtus semble à peu près

certaine mais l'activité diminuerait chez ce dernier vers la 36^e semaine pour remonter ensuite. De plus, l'activité complémentaire est notablement diminuée chez le prématuré de plus de deux mois et pesant moins de 1500 g.

La synthèse du complément est indépendante des processus humoraux de synthèse des anticorps. Elle est indépendante de toute stimulation antigénique. L'activité complémentaire est d'ailleurs normale chez les animaux sans gènes et chez les agammaglobulinémiques (GOOD 218).

II 1.4.2. Le lysozyme :

Il est présent dans le mucus nasal, les larmes, la salive, les phagocytes, le poulmon, le cerveau, le rein, les surrénales, dans le sérum à un taux variable, et dans le lait de femme par l'intermédiaire duquel il favorise la formation et le maintien d'une flore acidophile à Gram - dans l'intestin du nourrisson.

II 1.5. Les défenses humorales spécifiques

II 1.5.1. Généralités

Dernier bastion de l'arsenal anti-infectieux, les défenses humorales spécifiques, constituent comme leur nom l'indique une armée hautement spécialisée, une armée dont les combattants sont les anticorps circulants.

Depuis une dizaine d'années, nos connaissances sur les anticorps ont fait d'énormes progrès quant à leur structure et à leurs principales caractéristiques. On emploie actuellement plus volontiers le terme général d'immunoglobulines (102, 124, 212).

On connaît actuellement 5 classes d'immunoglobulines qui ne diffèrent pas seulement dans leur structure antigénique mais aussi dans certaines propriétés physico-chimiques, leur répartition, leur métabolisme, leur taux et leurs fonctions biologiques probables.

Les taux d'immunoglobulines sériques reflètent dans une large mesure l'expérience antigénique de leur hôte.

Les immunoglobulines constituent un groupe hétérogène de protéines complexes qui possèdent l'activité anticorps.

Elles sont fabriquées par les organismes supérieurs exposés à l'introduction d'agents "étrangers" tels que bactéries, virus, toxines et pollens.

Détectées et caractérisées d'abord par leur spécificité antigénique, les immunoglobulines humaines ont été divisées, nous l'avons dit, en 5 classes principales : IgG, IgA, IgM, IgD et IgE basées sur certaines similitudes et différences dans leur structure.

II 1.5.2. Structure (25-29-124-240-342-354-355-361-382-410-458-482-505-548)

Chaque molécule d'immunoglobuline est constituée d'une unité tétramérique de base faite de 2 chaînes légères identiques et 2 chaînes lourdes identiques de polypeptides reliées entre elles par des ponts disulfures.

Les chaînes lourdes de chaque classe d'immunoglobuline sont antigéniquement spécifiques. Ainsi, en utilisant des antisérums (374) spécifiques à chaque type de chaîne lourde, les molécules d'immunoglobulines peuvent être reliées à l'une des 5 classes : gamma (γ), alpha (α), mu (μ), delta (δ) ou epsilon (ϵ).

Deux types de chaînes légères sont communs à toutes les immunoglobulines et sont différenciés de façon immunologique en tant que chaînes, Kappa (κ) et lambda (λ) (178).

Les deux tiers des chaînes légères des immunoglobulines sont de type κ et un tiers est de type λ .

Parce que les molécules simples d'immunoglobulines n'ont normalement que 2 chaînes lourdes identiques et 2 chaînes légères identiques, il existe 10 types

principaux d'immunoglobulines :

K2 γ 2 et λ 2 γ 2 pour les IgG

K2 α 2 et λ 2 α 2 pour les IgA

K2 μ 2 et λ 2 μ 2 pour les IgM

K2 δ 2 et λ 2 δ 2 pour les IgD

K2 ϵ 2 et λ 2 ϵ 2 pour les IgE

On comprend mieux la relation entre chaînes lourdes et légères d'immunoglobulines si on les compare avec la structure analogue mais plus simple de l'hémoglobine dont la molécule est aussi un tétramère réunissant 2 paires d'unités identiques.

Les chaînes polypeptidiques y sont reliées par des liaisons ioniques et hydrophobes plus que par des ponts covalents. La chaîne α qui est commune aux 3 types d'hémoglobines humaines normales, analogue à la chaîne légère d'immunoglobuline, peut s'associer à β 2 pour constituer l'hémoglobine A : α 2 β 2.

Si elle est associée à δ 2 elle constitue l'hémoglobine A2 : α 2 δ 2

Enfin, associée à γ 2, elle constitue l'hémoglobine F : α 2 γ 2.

Si toutes les molécules d'immunoglobulines consistent en une unité tétramérique de base décrite précédemment, elles peuvent exister également en tant qu'agrégats de tétramères :

Ainsi les IgG, IgD et IgE n'existent à peu près exclusivement qu'en tant que tétramères simples, quand les IgM ne circulent normalement qu'à l'état de macromolécules constituées de 5 tétramères spécifiques IgM reliés entre eux par des ponts disulfures.

Enfin, dans le sérum, les molécules d'IgA apparaissent en tant que tétramères simples ou en agrégats de 2 ou 3 unités tétramériques alors que la forme sécrétoire de celles-ci existe dans les sécrétions séro-muqueuses sous forme de dimère relié par une protéine non immunoglobuline

ou pièce de transport (514).

Le schéma 1 figure la molécule d'IgG : 2 chaînes lourdes et 2 chaînes légères :

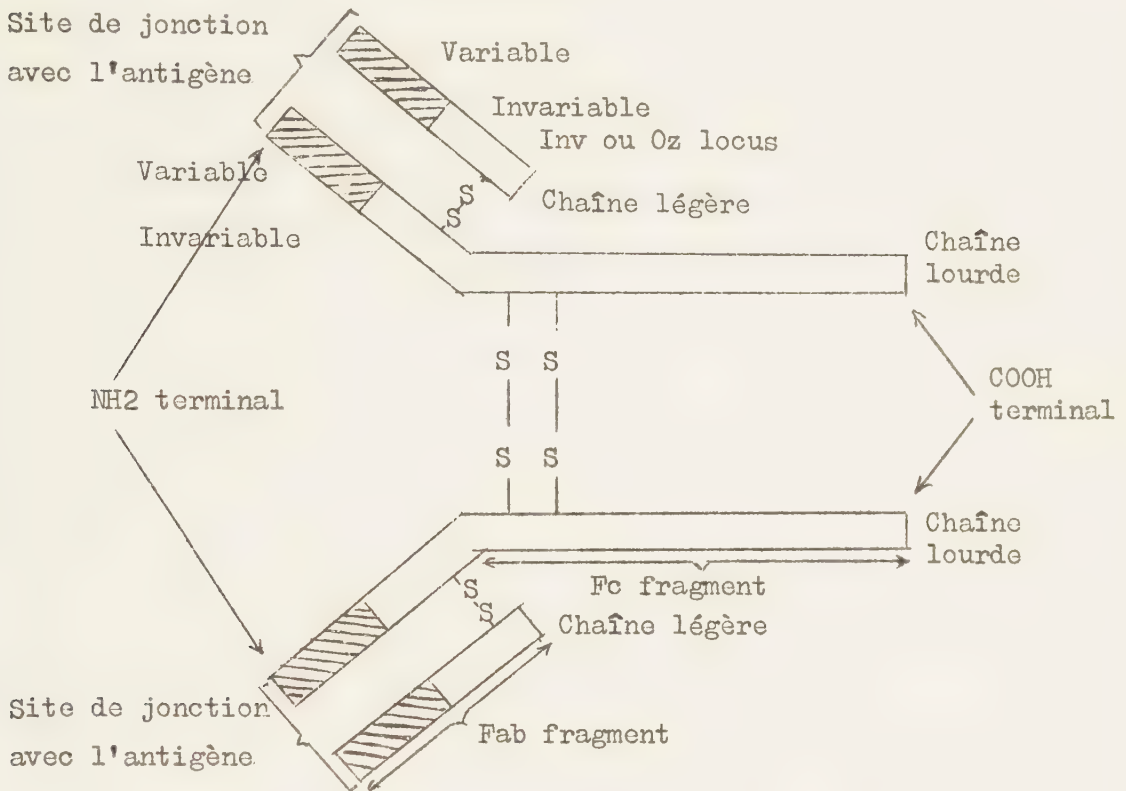
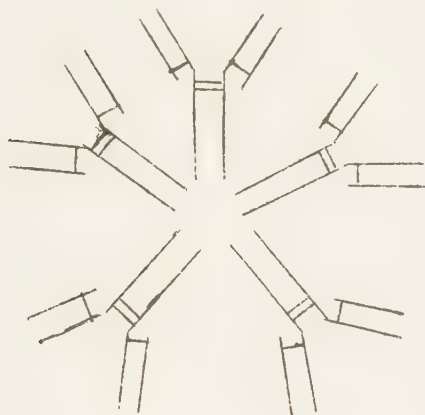


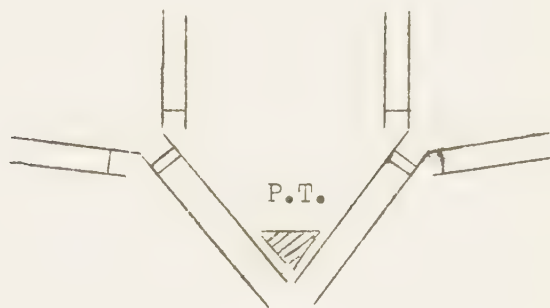
schéma 1

Les chaînes lourdes sont reliées entre elles par une paire de ponts disulfures et chaque chaîne légère est rattachée à une chaîne lourde à l'aide d'une cystéine C terminale par un pont disulfure.

Le schéma 2 représente la molécule d'IgM et celle d'IgA sécrétoire.



IgM = 5 tétramères



IgA sécrétoire = dimère
avec pièce de transport (P.T.)

schéma 2

Analyse des chaînes légères

De poids moléculaire 22 000, elles possèdent une portion invariable et une portion variable :

- la portion invariable de la chaîne polypeptidique ou portion C terminale contient les déterminants antigéniques de structure pour les chaînes K et λ et il existe par ailleurs des déterminants génétiques.

Ce locus "Inv" permet la subdivision de la chaîne K en sous groupes basés sur le fait que l'acide-amino 189 est une leucine (Inv+) ou une valine (Inv-) (355).

De la même façon, il existe des sous-groupes génétiques de la chaîne λ selon qu'il existe une lysine ou arginine en position 190 (29-361), ce qui correspond au type Oz+ ou Oz- (168).

- la portion N terminale de la chaîne légère possède une séquence d'acides aminés hautement variable et participe à la liaison avec l'antigène (482).

Analyse des chaînes lourdes

Elles possèdent une portion variable et une portion invariable elles aussi.

- la portion invariable de la molécule contient les sites antigéniques spécifiques à la classe de chaîne lourde ($\gamma, \alpha, \mu, \delta$ et ϵ) et les sites structuraux requis pour la fixation du complément, la fixation aux tissus, la traversée du placenta et la liaison à la pièce de transport. Les chaînes γ présentent des différences de structure dans la portion invariable qui permettent la distinction en 4 sous-groupes principaux d'IgG : G1, G2, G3, G4 (506), tout individu possédant des chaînes γ des 4 types. Les chaînes γ montrent des différences qui n'ont pas été héritées génétiquement : ce-sont les "allotypes" Gm. Il existe aussi des sous-groupes pour les chaînes α et μ .

- la portion variable de la chaîne lourde possède le site de combinaison avec l'antigène.

Rappelons pour mémoire que cette connaissance de la molécule d'immunoglobuline a été établie grâce à des fragmentations obtenues fortuitement par digestion partielle à l'aide d'enzymes protéolytiques telle la papaïne.

On a ainsi obtenu 3 fragments :

- un fragment III ou F_C (C parce que cristallisable)
- deux fragments I et II ou F_{AB} (AB parce que antibody).

II 1.5.3. Les différentes classes d'immunoglobulines (568)

Les classes d'immunoglobuline ne diffèrent pas seulement par leur structure mais aussi par certaines propriétés physico-chimiques, leur distribution, leur métabolisme, leur taux et leurs fonctions biologiques. La description des diverses classes d'immunoglobulines qui suit sera résumée par ailleurs dans un tableau plus synthétique (tableau I, page 28).

II 1.5.3.1. Les IgG (245)

Elles constituent à peu près 75 % du total des immunoglobulines pour une concentration sérique chez l'a-

dulte d'environ 1200mg/100ml. Les IgG ont un poids moléculaire proche de 150 000 et une constante de sédimentation de 7S.

Les IgG sont intra-vasculaires pour 45 % d'entre elles ; elles ont une demi-vie relativement longue de 23 jours, un "catabolisme" quotidien correspondant à 6,7 % du pool intra-vasculaire.

Ces immunoglobulines contiennent les principaux anticorps antibactériens, antiviraux et antitoxines de même que les anticorps anti Rh, tous les anticorps chauds, incomplets ou blocants.

Ce sont les seules immunoglobulines capables de traverser le placenta et bien que les IgG du nouveau-né proviennent largement de la mère, il existe une synthèse foetale avant l'accouchement. Enfin les IgG1 et IgG3 fixent bien le complément, les IgG2 faiblement et les IgG4 pas du tout (365).

II 1.5.3.2. Les IgA

Les IgA ont un poids moléculaire variable et une constante de sédimentation de 7, 9, 11, 13, 15 ou 17 S selon leur état de polymérisation. Il existe des IgA sériques et des IgA sécrétoires.

Les IgA sériques

Elles ont une structure de base identique à celle des IgG : de constante 7S, de poids moléculaire 160 000, elles possèdent 2 chaînes lourdes alpha. Les chaînes lourdes possèdent un résidu cystéinyl C terminal qui facilite leur tendance naturelle à s'associer à d'autres protéines et à se polymériser.

Ces IgA constituent environ 15 % des immunoglobulines sériques avec une concentration d'environ 250mg/100ml. Bien que la quantité d'IgA synthétisée quotidiennement soit presque la même que celle d'IgG, leur catabolisme quotidien de 25 % est beaucoup plus rapide avec une demi-vie de 5,8 jours. Elles sont intra-vasculaires pour 40 % d'entre elles.

Les IgA sécrétoires

Ce sont les principales immunoglobulines des sécrétions externes telles que celles du nasopharynx, les sécrétions trachéo-bronchiques, gastro-intestinales, les urines, la salive, les larmes, le lait, le colostrum. Elles sont sécrétées sous forme de dimères d'un poids moléculaire de 400 000, de constante de sédimentation 11S, dimère formé de deux unités 7S réunies de façon covalente ou non par une glycoprotéine de poids moléculaire 58 000 ou pièce de transport (514) (appelée aussi pièce sécrétoire) qui est synthétisée et fixée à l'IgA dans les cellules épithéliales. Le rôle de la pièce de transport est vraisemblablement de permettre à la molécule de résister à la digestion protéolytique dans les sécrétions externes.

Les IgA ne fixent pas le complément et ne traversent pas le placenta. Différentes fonctions anticorps ont été attribuées aux IgA circulantes telles que celles d'agglutinines froides (27), d'iso-agglutinines, d'agglutinines bactériennes, voire d'anti-insuline. La synthèse des IgA commence quelques jours après la naissance. Elles atteignent des taux comparables à ceux de l'adulte vers l'âge de 5-10 ans.

II 1.5.3.3. Les IgM

Elles constituent à peu près 7 % des immunoglobulines. Elles ont une concentration sérique d'environ 100mg/100ml, une demi-vie de 5,1 jours, et un catabolisme quotidien approximativement de 18 % (43).

Comme la molécule d'IgM est grande (poids moléculaire 900 000) et sa constante de sédimentation de 19S, elle circule principalement dans l'espace vasculaire (70 %) et ne traverse pas le placenta.

Chaque molécule est constituée de 5 unités tétramériques de base, chacune ayant un poids moléculaire de près de 180 000. Ces unités sont réunies par des ponts disulfures situés près la terminaison de la portion invariable de la

chaîne μ et qui peuvent être rapidement dissociés par le mercapto-éthanol. Des sous-groupes structuraux de chaînes μ et des sous-classes fonctionnelles qui se distinguent par leur capacité variable de fixer le complément. C'la de sérum normal de lapin ont été décrits (326). Notons à ce sujet que ces molécules d'IgM fixant le complément sont très efficaces.

Le fœtus synthétise un peu d'IgM surtout pendant le troisième trimestre, mais, nous le verrons ultérieurement cette synthèse d'IgM peut commencer plus tôt et atteindre des taux élevés à la naissance si le nouveau-né a souffert d'une infection intra-utérine. Les IgM sont les premiers anticorps formés dans la réponse immune primaire typique.

Rappelons que le facteur rhumatoïde, les agglutinines froides, les iso-agglutinines ABO et l'antigène somatique O de la typhoïde sont des immunoglobulines M, de la même façon que la protéine monoclonale anormale de la macroglobulinémie de WALDENSTROM.

II 1.5.3.4. Les IgD

Elles furent décrites comme une classe séparée d'immunoglobulines de par leur précipitation dans le sérum amyélonateux (439) puis chez des sujets normaux.

Les IgD constituent à peu près 0,2 % des immunoglobulines avec une concentration sérique de 3mg/100ml. Elles ont un métabolisme rapide de 370% par jour et une demi-vie plasmatique de 2,8 jours.

Elles circulent à l'état de tétramère avec approximativement le même poids moléculaire que les IgG mais une distribution presque exclusivement intravasculaire.

Aucune fonction spécifique n'a été reconnue pour cette classe d'immunoglobuline.

II 1.5.3.5. Les IgE (266-267)

Une nouvelle classe d'immunoglobuline a été découverte grâce aux travaux du Laboratoire d'ISHIZAKA (265)

montrant leur activité de réagine.

Les IgE ont un poids moléculaire de 200 000 et un coefficient de sédimentation 8S. Elles sont présentes en très petites quantités dans le sérum normal (0,05mg/100ml) et ont un métabolisme rapide ainsi qu'une demi-vie de 2,3 jours.

Nomenclature internationale	IgG ou G	IgA ou A	IgM ou M
Noms dénominationnels	γ2, γ75, γ	β2A, γ1A, γ17S	β2M, γ1M, γ19S
Formules moléculaires	γ2 κ2 ou γ2 λ2	γ2 κ2 ou γ2 λ2	(μ2 κ2) ⁵ ou μ2 λ2
Coefficient de sédimentation (Svedberg)	7 S	7 S	19 S
Poids moléculaire	160 000	160 000 non polymérisé	900 000
Origine placentaire	OUI	NON	NON

Tableau Ia Nomenclature et caractéristiques physico-chimiques des immunoglobulines IgG, IgA, et IgM

	IgG	IgA	IgM
Taux sérique moyen chez l'adulte normal (mg/100 m)	1210	260	0,93
Synthèse (en mg/Kg 24 h)	33	24	6,7
Catabolisme (en % par 24 h)	6,7 %	25 %	18 %
1/2 vie dans le sérum d'un sujet normal (en Jours)	23 J	5,8 J	5,1 J
Distribution intra-vasculaire	45 %	40 %	70 %

Tableau Ib Caractéristiques métaboliques des immunoglobulines IgG, IgA et IgM

	IgG	IgA	IgM
Activités anticorps	OUI	NON	OUI
Propriétés réaginaires	+ ?	++	+ ?
Propriété neutralisante des toxines	+++	0 ?	0 ?
Fixation du complément	OUI	NON	OUI
Réagit avec le facteur rhumatoïde	OUI	NON	NON

Tableau Ic Principales propriétés des Immunoglobulines IgG, IgA et IgM

II 2. Evolution de la réponse immunitaire

II 2.1. Importance de la période néo-natale dans les phénomènes immunitaires

Les conceptions modernes des phénomènes immunitaires s'accordent pour donner à la période périnatale une importance de premier ordre (300-301-338).

Il serait impossible d'avoir une conception claire des possibilités de défense du nouveau-né sans rappeler les bases de ces phénomènes immunitaires et notamment le rôle primordial du thymus.

II 2.1.1. Formation des anticorps : la réponse immunitaire

Le déroulement de la réponse immunitaire peut être imaginé comme une succession de plusieurs étapes plus ou moins intriquées (SMITH et EITZMAN 487).

La première de ces étapes est la reconnaissance de l'antigène comme substance étrangère à l'organisme.

Elle est suivie par une multiplication cellulaire réactionnelle puis par la différenciation en éléments "se-créteurs" immunologiquement compétents.

Il est probable que le contact avec l'antigène soit nécessaire pendant les phases successives de cette différenciation.

Le dernier stade enfin, correspond à la fabrication des anticorps : il est rendu complexe par la diversité des immunoglobulines. Après stimulation antigénique l'activité des trois classes d'immunoglobulines apparaît successivement (SMITH et EITZMAN 487) :

les IgM sont formées les premières par des cellules plasmocytoïdes non complètement différenciées ; dans un stade de transition sont formées les IgA tandis que la sécrétion des IgG correspond à la phase finale dévolue aux plasmocytes.

Il est de la plus haute importance pour notre étude de bien

saisir la différence qui existe entre réponse primaire et secondaire vis-à-vis d'une même stimulation antigénique :

- la réponse primaire va provoquer après une période de latence la différenciation des cellules immunologiquement compétentes en cellules plasmocytoides. Les anticorps formés apparaîtront après un certain délai : ce seront essentiellement des IgM et ils n'atteindront pas un titre élevé.

- la réponse secondaire, c'est-à-dire, celle qui correspond à un nouveau contact antigénique va consister en une multiplication ou en une différenciation de nombreux plasmocytes. Le taux d'anticorps croît rapidement et atteint un niveau plus élevé. Ces anticorps seront en grande partie des IgG.

Les différences entre réponse primaire et secondaire objectivent l'un des caractères essentiels de la réponse immunitaire : la mémoire.

Un autre caractère important de la réponse immunitaire en est la spécificité. En effet, l'antigène réagira seulement avec un anticorps spécifique ou à la rigueur avec des anticorps induits par des antigènes de configuration stérique très proche.

II 2.1.2. Théories de la synthèse des anticorps

Diverses théories tentent d'élucider le problème de la synthèse des anticorps. On peut les répartir sommairement en deux groupes : les théories instructives et celles dites sélectives.

II 2.1.2.1. les théories instructives

Elles supposent que l'antigène intervient directement ou indirectement dans l'ordination de la synthèse des anticorps.

La théorie du moule direct

L'antigène est amené au lieu de synthèse des globulines et la synthèse qui suit cette pénétration utilise les acides aminés de façon à créer la configuration la plus exactement complémentaire des sites réactifs de l'antigène. La spécificité de la globuline anticorps est donc déterminée par la séquence des acides aminés qui la constituent. Cette théorie a bien entendu été perfectionnée, remaniée puis modifiée notamment par BURNET dans :

La théorie du moule indirect

Elle admet que la synthèse de l'anticorps comme celle des autres protéines est soumise à un contrôle génétique. L'antigène étranger modifie l'appareil enzymatique qui commande la synthèse des globulines. L'information ainsi apportée s'incorpore dans le génome de telle sorte qu'elle pourra se transmettre aux cellules filles et persistera après disparition de l'antigène. Il suffit d'admettre que l'antigène modifie l'A.D.N. qui commande la synthèse protéique pour comprendre qu'ensuite cette modification sera transmise au même titre que tout le matériel génétique de la cellule. Précisons tout de suite que BURNET devait abandonner cette théorie en faveur de la théorie de la sélection clonale sur laquelle nous reviendrons.

II 2.1.2.2. les théories sélectives

Elles diffèrent fondamentalement des précédentes en ce sens qu'elles remplacent la notion de commande de la synthèse des anticorps par une notion de choix parmi de multiples possibilités pré-existantes à la pénétration de l'antigène. On supposa tout d'abord que chaque cellule immunologiquement compétente possédait au départ la possibilité de synthétiser tous les anticorps mais la théorie de la sélection clonale de BURNET n'attribua plus à une seule cellule toutes les possibilités de synthèse des anticorps

mais à n cellules la possibilité de synthétiser n anticorps distincts.

Au cours de la vie embryonnaire, vont apparaître autant de "clones" de cellules immunologiquement compétentes qu'il existe de possibilités d'antigènes. Le contact entre l'antigène et le "clone" qui lui correspond a des effets fondamentalement différents selon le moment où il se produit. En effet, au cours de la vie embryonnaire, les clones qui rencontrent leur antigène spécifique sont éliminés ("clones interdits").

Par la suite, le contact antigénique stimulera au contraire le clone correspondant qui fabriquera alors l'anticorps spécifique.

Cette théorie a, on le voit, le grand mérite de tenir compte du phénomène de la tolérance immunitaire de l'organisme pour ses propres constituants (97-99-100-485).

Ainsi, chaque "clone" posséderait dans son A.D.N. l'information pour la synthèse protéique mais normalement à l'état réprimé (Théorie de FINCH, 184).

L'antigène jouerait le rôle d'effecteur capable de se combiner avec le répresseur et la levée de la répression permettrait la synthèse de l'A.R.N. messenger sur l'opéron ; l'A.R.N. messenger, à son tour, servirait de moule à l'assemblage de la chaîne polypeptidique.

II 2.1.3. Lieu de formation des anticorps

Après avoir effleuré le mystère de la fabrication des anticorps, voyons à présent quelles sont les cellules responsables de cette synthèse.

L'apport d'un antigène "étranger" entraîne une prolifération de cellules lymphocytaires et plasmocytoïdes, cependant que les centres germinatifs des follicules lymphoïdes s'hypertrophient et que de nouveaux follicules apparaissent. En effet, trois types de cellules sont directement impliqués dans l'élaboration des immunoglobulines (110 et 11).

- les plasmocytes,
- les lymphocytes disséminés dans toutes les struc-

tures de l'organisme, soit libres dans le sang circulant, soit condensés en anas au niveau des nodules primaires des ganglions lymphocytaires.

- les cellules réticulaires pyroninophiles, fixées ou libres, ou macrophages.

Le tableau II résume leur action successive. (page 34).

II 2.1.3.1. Les lymphocytes

Il existe deux populations de lymphocytes selon leur durée de vie. Le tiers des lymphocytes du sang ont une vie courte de quelques jours. Les autres lymphocytes ont une vie très longue dépassant un an, recirculant perpétuellement dans le sang, les tissus et la lymphe ; ils portent la mémoire immunologique.

Les lymphocytes à vie courte seraient des cellules à "mémoire vide" immédiatement disponibles.

Le contact antigénique les transformerait en cellules à "mémoire pleine" donc en lymphocytes à vie longue.

En l'absence de contact antigénique, les lymphocytes à vie courte meurent rapidement et se bornent à libérer les acides nucléiques qu'ils contiennent. Les lymphocytes à vie longue gardent la mémoire de la première stimulation antigénique et seront immédiatement aptes à activer les cellules formatrices d'anticorps lors du deuxième contact antigénique.

II 2.1.3.2. Le macrophage

Outre son rôle de captation, il aurait la charge de fragmenter, séparer, distribuer des motifs antigéniques et son A.R.N. transmettrait le message antigénique à la cellule formatrice d'anticorps.

II 2.1.3.3. Organes et tissus centralisant les cellules intervenant dans la réponse immunologique

Il existe un parallélisme étroit entre le dévelop-

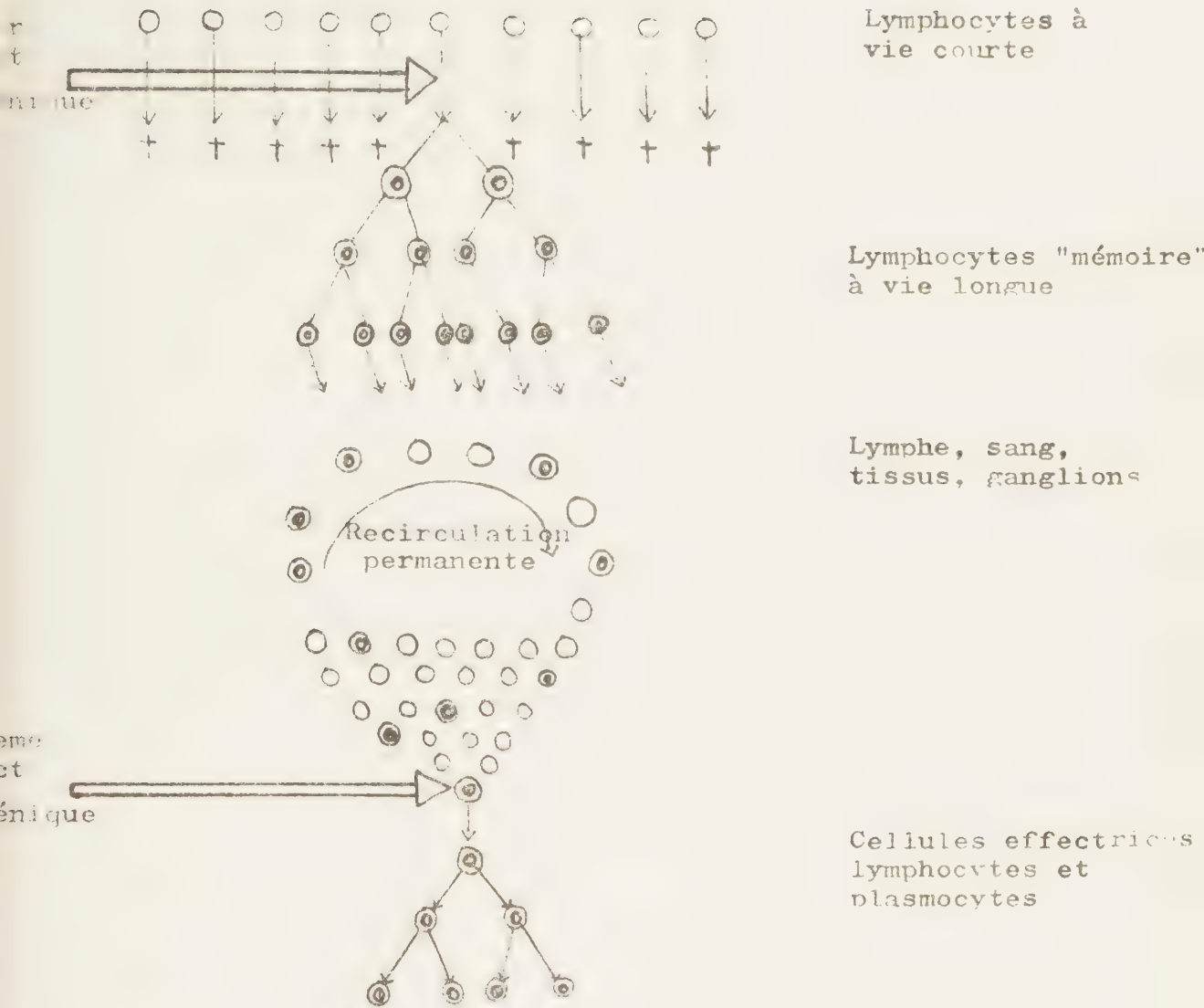
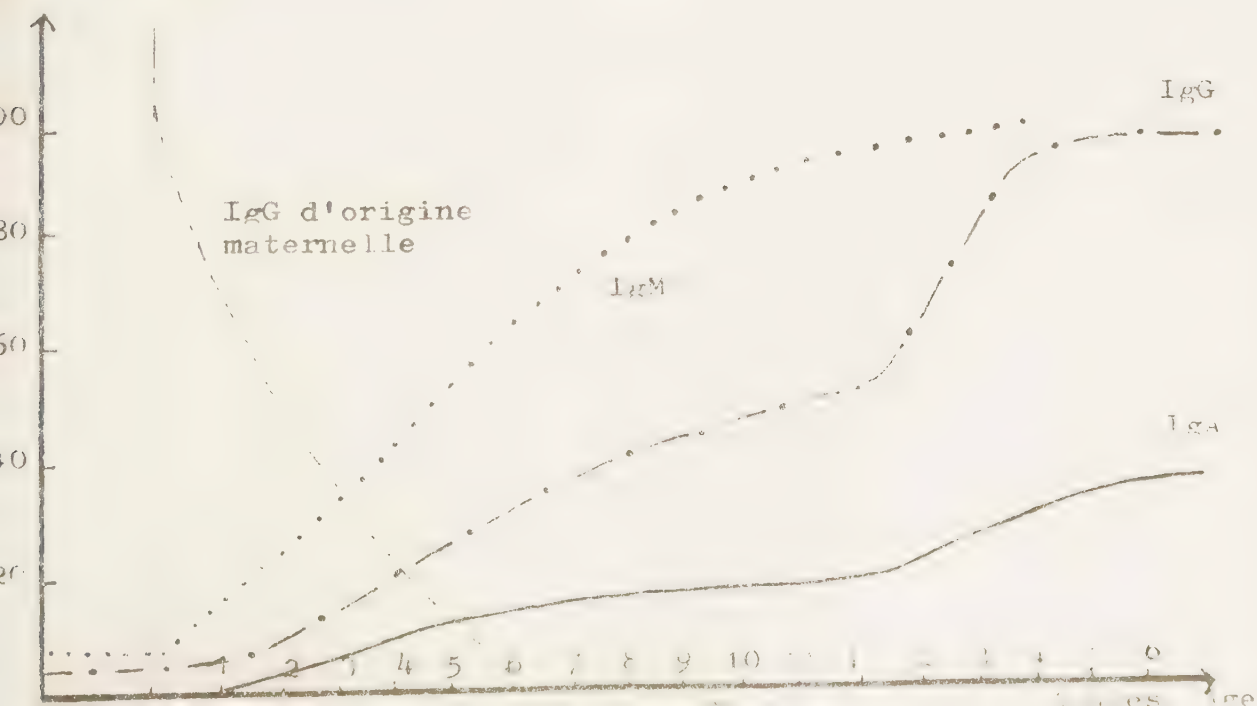


Tableau II

du taux sérique
la même Immuno-globuline
chez l'adulte



pement de ces organes et le perfectionnement de cette réponse.

Il faut distinguer le tissu lymphoïde central, représenté par le thymus, du tissu lymphoïde périphérique largement réparti dans tout l'organisme (rate, ganglions, tube digestif, etc...).

II 2.1.3.3.1. Le tissu lymphoïde central

Il est lynpho-épithélial. En effet, le lobule thy-mique (277) unité histologique du thymus comprend un centre ou médullaire constitué principalement de cellules épithé-liales, entouré d'un cortex contenant presque exclusivement de petites cellules d'allure lymphoïde : les thymocytes. Le développement du thymus se ralentit dès le début du troisième trimestre de gestation pour s'arrêter à la nais-sance.

II 2.1.3.3.2. Le tissu lymphoïde péri-phérique

Il rassemble centre germinatifs et formations ré-ticulaires et évolue quant à lui de façon très différente. C'est la rate qui apparaît en premier et continue pour sa part, à se développer après la naissance.

L'importance du développement d'un tissu lymphoïde bien avant la naissance est alors évidente : on a supposé d'ailleurs que le thymus coloniserait en quelque sorte in utero les organes lymphoïdes périphériques tels que rate et ganglions lymphatiques ou peut-être qu'un facteur thy-mique circulant induirait la différenciation des cellules lymphoplasmycytaires. A la naissance, les formations folli-culaires lymphoïdes sont visibles dans la rate mais il n'existe pas de centres germinatifs qui n'apparaîtront pro-gressivement qu'au cours des 6 premiers mois.

Deux modifications essentielles caractérisent la maturation histologique des organes lymphoïdes : le déve-loppement des follicules corticaux avec apparition de cen-

tres germinatifs et l'apparition de plasmocytes dans la médullaire des ganglions (62).

Les plasmocytes apparaîtront en premier dans le tissu lymphoïde du tractus intestinal peut-être en raison de la pénétration de bactéries à ce niveau.

Chez le nouveau-né prématuré qui produit des taux élevés d'IgM, le type cellulaire exclusivement retrouvé dans les ganglions lymphatiques actifs est le grand lymphocyte, les plasmocytes étant virtuellement absents (220). Des plasmocytes apparaissent à la fin du premier mois au moment où commence la production des IgG et le développement des uns est parallèle à l'accélération de la formation des autres.

Contrairement à ce que l'on observe chez le nouveau-né normal, il est intéressant de noter que les plasmocytes sont trouvés en abondance chez les nouveaux-nés atteints de syphilis congénitale ou de toxoplasmose congénitale (SILVERSTEIN 479), maladies au cours desquelles la synthèse des immunoglobulines commence indiscutablement avant la naissance.

II 2.2. Les immunoglobulines chez le nouveau-né (153 et 160)

Nous venons d'étudier les immunoglobulines, défenses humorales spécifiques témoins d'une infection bien que pas toujours synonymes de protection.

Il nous faut maintenant appliquer cette étude au nouveau-né pour ce qui est de leurs taux respectifs et à l'évolution de ces taux en fonction de l'âge conceptionnel (46-173-230-237-272-385-394-469-483-507-540) (Tableau III, page 34). Nous nous limiterons aux IgG, M et A.

II 2.2.1. Les immunoglobulines G

Elles sont détectables chez le fœtus dès la 18^e ou 20^e semaine. Elles sont présentes dans le sang du cordon à des taux égaux, légèrement supérieurs ou légèrement infé-

rieurs à ceux du sang maternel.

Les moyennes obtenues chez les nouveaux-nés par rapport à celles de l'adulte se situent entre 746mg/100ml et 1270mg/100ml selon les auteurs mais tous s'accordent pour constater l'abaissement du taux des IgG au cours des premières semaines de vie, selon une courbe exponentielle pour atteindre un minimum vers la 10 ou 12^e semaine. Ce déclin est évidemment fonction de la durée de vie des IgG fixée approximativement entre 20 et 30 jours, atteignant parfois 50 à 55 jours.

Bien que le prématuré naisse avec un taux de protéines plasmatiques inférieur à celui du nouveau-né à terme, les immunoglobulines sériques à la naissance sont peu influencées par la prématurité (571) et leur évolution est identique à celle des nouveaux-nés à terme.

Chez de nombreux nourrissons normaux, le taux des IgG tombe ainsi à 300 ou 400mg/100ml entre le 2^e et le 3^e mois avant de remonter, mais tant que le taux critique de 200mg/100ml n'est pas atteint, il ne semble pas que l'enfant puisse faire une infection grave.

Si l'on veut tenter de faire une synthèse des résultats obtenus par les principaux auteurs, on peut retenir qu'à la naissance, le taux des IgG est proche de celui de la mère, qu'il s'abaisse entre le 3^e et le 4^e mois entre 15 et 50 % des valeurs de l'adulte pour atteindre à 1 an 50 à 95 % de ces mêmes valeurs, ceci en dehors de toute notion d'état pathologique (18).

II 2.2.2. Les Immunoglobulines M

Objet principal de cette étude, elles ont pu être décelées chez le fœtus dès la 2^e semaine (213). On peut les retrouver dans le sang du cordon à des taux variant de 5 à 10 % des valeurs maternelles en dehors de toute notion de toxémie (279).

Elles peuvent aussi ne pas être décelées notamment chez le prématuré.

Au total, comprises entre 0 et 10 % des valeurs

de l'adulte (18) soit 9mg/100ml, les IgM s'élèvent rapidement pour se situer à 1 an entre 60 et 100 % de ces mêmes valeurs (196).

II 2.2.3. Les IgA

Absentes à la naissance ou présentes à des taux très faibles ($2mg \pm 3/100ml$), les IgA s'élèvent plus lentement que les IgM pour atteindre à 1 an des valeurs situées entre 25 et 75 % des valeurs de l'adulte (18).

II 2.3. Origine des Immunoglobulines du nouveau-né

II 2.3.1. Origine maternelle

Les observations témoignant de l'origine maternelle des Immunoglobulines du nouveau-né abondent : BRONNESTAM (86) affirme que les IgG du sang du nouveau-né sont d'un groupe Gm identique à celui de sa mère, BRIDGES (83) GOOD et ZAK (218) découvrent que celles-ci manquent totalement lorsque la mère est agammaglobulinémique tandis que SLATER quant à lui, rapporte une hypergammaglobulinémie à 1900mg/100ml chez un nouveau-né normal né d'une mère atteinte d'une cirrhose avec hypergammaglobulinémie à 1870mg/100ml.

Restait à découvrir le mécanisme du transfert... A la différence des autres petits mammifères, le placenta seul permet aux anticorps maternels d'atteindre le fœtus, tandis que l'absorption digestive ne méritera d'être discutée qu'après la naissance. Le taux d'immunoglobulines chez le fœtus humain commence à croître entre le 3^e et le 4^e mois de gestation. Les prématurés ont à la naissance des taux d'anticorps circulants directement en rapport avec l'âge gestationnel et toujours plus bas que ceux du nouveau-né à terme (255).

Les immunoglobulines du sang du cordon sont pratiquement toutes du type IgG. De faibles quantités d'IgA ont été décelées. (FRANKLIN 196, ROTH 437, WEST 553, HITZIG 252, DE MURALT 149). Le transfert placentaire est donc sélectif (BRAMBELL 70, HEMINGS 244).

Le passage exclusif des IgG en quantités significatives est probablement lié à un mécanisme de transport actif et la taille de la molécule n'aurait qu'une importance minime (286). La chaîne peptidique lourde propre à l'IgG (fragment III) porterait d'ailleurs le site responsable de la traversée placentaire.

Enfin, il nous faut retenir, en faveur du transfert actif, la constatation fréquente chez le nouveau-né d'un titre d'IgG supérieur à celui de sa mère (215). Les études microscopiques électroniques ainsi que l'immunofluorescence ont d'ailleurs permis d'établir que le passage des immunoglobulines se faisait par pinocytose au niveau du syncytium trophoblastique du placenta.

II 2.3.2. Conséquences de la transmission placentaire

Il faut, bien entendu, pour que le foetus puisse bénéficier des anticorps maternels que la mère en possède à des taux appréciables. Il est également important de rappeler que la transmission des anticorps maternels ne signifie pas fatalement protection.

Beaucoup de ces anticorps, tels les anticorps staphylococciques ou streptococciques (309-310-313-315-334-369-370-371-381-446-533) n'ont pas de rôle protecteur réel.

D'autres, facilement transmis comme les antitoxines diphtériques (40-311-379-440-538-543) ou tétaniques, sont dans les régions hygiéniquement évoluées d'une utilité pratique très minime.

Beaucoup d'anticorps viraux sont également inefficaces ou absents et l'on ne peut guère retenir que ceux de la rougeole et de la poliomyélite (134-403-455-546).

Les anticorps anticoagulants manquent ou sont insuffisants.

La carence la plus importante concerne les anticorps actifs sur les bactéries à Gram - (5-364-380-504-560) que le nouveau-né sera amené à rencontrer très fréquemment.

Les autres anticorps transmis, dont on a pu apprécier le nombre et la diversité, surviennent soit avec la notion d'une affection telle que la syphilis (542) ou la toxoplasmose (324-350) vis-à-vis de laquelle mère et fœtus ont été fort démunis, soit sans que la mère n'ait présenté de signes cliniques patents. Ces anticorps qui ne sont donc pas toujours utiles vont par leur seule présence gêner le jeune nourrisson dans la fabrication de ses propres anticorps.

Il résulte de cette estimation décevante que si le nouveau-né ne devait compter que sur les dons généreux de sa mère, il aurait vraisemblablement peu de chances de survivre : Même le colostrum et le lait maternel ne constituent qu'une source mineure voire insignifiante d'anticorps sériques (66) (SABIN 441), et ne préviendraient seulement que certaines infections à point de départ intestinal comme la poliomyélite, ce qui présente un intérêt mineur d'ailleurs si la mère a été correctement vaccinée.

L'abondance considérable d'articles concernant la transmission placentaire nous oblige à en citer les références en-dehors de la rédaction de cette étude pour ne pas encombrer le cours par des listes de chiffres fastidieuses. (59-71-72-73-76-121-154-174-183-189-190-197-215-216-224-225-232-244-249-299-330-340-388-389-396-413-416-428-452-472-516-524-530-531-557-570-574-575).

II 2.3.3. Production active des anticorps par l'enfant

Il apparaît donc certain que pour assurer sa propre défense, le nouveau-né doit faire appel à ses propres moyens notamment vis-à-vis des entérobactéries à Gram -. Il dispose, rappelons-le, pour s'opposer à l'action des germes pathogènes, de réactions inflammatoires satisfaisantes, d'une phagocytose efficace bien qu'encore mal rodée, de possibilités de formation d'interférons à peu près certaines, d'une immunité cellulaire suffisamment solide si on lui laisse le temps nécessaire à son installation, enfin

de défenses humorales non spécifiques indiscutables. De plus, il va pouvoir commencer la synthèse de ses propres anticorps car il en est capable et il en fait parfois la preuve en arrivant au monde.

II 2.3.3.1. Le fœtus

Il est lui aussi capable de fabriquer des immunoglobulines. Avec des méthodes très sensibles, telles que la double diffusion en gélose ou des techniques immunochimiques sur lesquelles nous allons revenir, de faibles taux d'IgM et d'IgA ont été détectés dans le sang foetal ainsi que dans le sang du cordon de nouveaux-nés prématurés ou à terme (FRANKLIN 196, DE MURALT 148, ROTH 437, WEST 553). Il est évident que ces globulines ne peuvent provenir que du fœtus (EPSTIEN 169). EICHENWALD (165) montre ainsi que le sang de cordon de nouveaux-nés atteints de toxoplasmose contient des IgM spécifiques qui ne peuvent provenir de leurs mères qui n'avaient d'ailleurs que des anticorps du type IgG. MARTENSSON et FUDENBERG (335) ont également caractérisé des IgG d'origine foetale dans le sang du cordon. Il est habituel de rapprocher l'absence de formation des immunoglobulines de l'absence de plasmocytes dans le tissu lymphoïde et la moelle des fœtus et nouveaux-nés normaux. Il était en général admis que ces cellules n'apparaissaient pas avant les premières semaines de la vie (BLACK 162, BRIDGES 83, GOOD 220, SILVERSTEIN 479 et SMITH 484). Cependant, dans des circonstances pathologiques telles que la syphilis congénitale ou la toxoplasmose par exemple, le fœtus humain semble capable de répondre aux stimulations antigéniques et de former des plasmocytes dès le 6^e mois de gestation (SILVERSTEIN 479). L'importante étude de VAN FURTH (°) démontre sans contestation possible les possibi-

(°) VAN FURTH R., SCHUIT H.R.E., HIJMANS N., The immunological development of the human foetus
J. exp. Méd., 1965, 122, 6, 1173-1188

lités immunologiques du fœtus humain. En effet, cet auteur a prélevé divers tissus sur des fœtus de 13 à 31 semaines et les a soumis à des explorations immunologiques très poussées :

II 2.3.3.1.1. Le tissu splénique maintenu en culture contient des lymphocytes et quelques cellules rappelant les plasmocytes.

Au delà de la 19^e semaine de vie fœtale, 14 sur les 16 cultures obtenues ont été capables de synthétiser des immunoglobulines (IgG dans 14 cas et IgM dans 13 cas).

Par immunofluorescence, il fut possible après la 20^e semaine de caractériser un certain nombre de cellules contenant des IgG, cellules de taille moyenne, à noyau excentrique probablement de la lignée plasmocytaire. Des cellules de tailles variables contenant des IgM furent constamment retrouvées.

II 2.3.3.1.2. Dans le thymus la majorité des cellules étaient de petits lymphocytes mais dans le cortex et surtout dans la médullaire, il existe des cellules de taille moyenne avec un halo clair et un cytoplasme pyroninophile (dans 2 cultures de thymus sur 17, il a été possible de caractériser la formation d'IgG avec certitude).

II 2.3.3.1.3. Dans le sang fœtal, par différentes techniques de sensibilité variable, des IgM purent être mises en évidence dès la 20^e semaine de vie à des taux allant de 1,0 à 14,6ng/100nl, les plus hautes valeurs correspondant à des fœtus infectés in utero.

L'immunofluorescence permet de retrouver ces IgM dans des cellules rappelant beaucoup les petits lymphocytes.

Ainsi, le fœtus humain se montre-t-il capable de synthétiser des IgG et des IgM dès la 20^e semaine, principalement dans la rate. La comparaison d'autoradiographies caractérisant les IgM et les IgG spléniques fait apparaître

une égalité des 2 immunoglobulines voire une prédominance des IgM, ce qui s'oppose aux constatations faites chez l'adulte. Cette prédominance peut être rapprochée des caractéristiques de la réponse primaire du nouveau-né où la production d'IgM l'emporte toujours nettement sur celle des IgG, comme l'ont montré entre autres SMITH (488) et FINK (185).

Ceci confirme le fait que la réponse foetale soit principalement de type primaire.

S'il est fréquent de trouver des IgM dans le sang du fœtus de plus de 20 semaines ou de nouveaux-nés natures ou prématurés, comme l'ont montré FRANKLIN (195-196), DE MURALT (308), ROTH (437) et WEST (553), les techniques de précipitation ne permettent pas de différencier IgG d'origine maternelle et IgG d'origine foetale.

Il faut avoir recours à la mise en évidence des allotypes, ce qui est de réalisation technique très difficile, mais qui a permis dans certains cas de révéler des IgG foetales.

Il n'a pas été possible, par contre, de mettre en évidence des IgA dans le tissu splénique foetal, ce qui évoque l'origine maternelle des faibles quantités trouvées dans le sérum par DE MURALT (149), ITZIG et WEST (553).

Par contre, la possibilité pour le nouveau-né et le fœtus de synthétiser des IgA ressort des recherches de MAC CRACKEN (320) et de son étude sur 18 nouveaux-nés atteints de maladie des inclusions cytomégaliqes. Alors que chez ces enfants les taux d'IgG sont analogues à ceux des témoins, les taux d'IgM sont plus élevés et des IgA d'origine foetale (MAC CRACKEN 320) sont détectés dans tous les cas, quand elles sont absentes chez les témoins. Les concentrations des trois immunoglobulines sont normales chez les mères.

II 2.3.3.2. Synthèse des immunoglobulines par le nouveau-né

La synthèse des anticorps par le fœtus avait échappé aux premiers chercheurs. Elle a, en effet, les

caractères histologiques et biochimiques de la réponse primaire et ne peut, et pour cause, bénéficier de la mémoire d'un contact antigénique antérieur.

Les immunoglobulines ainsi hâtivement façonnées sans expérience préalable ont le caractère des anticorps IgM mais sont cependant certainement efficaces. Ultérieurement, lorsque le nouveau-né pourra élaborer une réponse secondaire, il façonnera avec tout le soin nécessaire des IgG que rien ne distinguera des anticorps de l'organisme adulte. Qu'il y ait dans cette réponse anticorps du nouveau-né quelques maladresses et quelques inexpériences n'est pas pour nous étonner. L'avenir nous dira par quels procédés efficaces il sera peut-être possible d'aider utilement l'organisme neuf à mieux se défendre.

Les progrès actuels tendent soit à contrôler l'environnement microbien du nouveau-né et à utiliser dès que possible ses facultés de synthèse par des vaccinations précoces, soit à vacciner la mère en cours de grossesse pour protéger son enfant (41-42-69-81-122-291-312-347-396-402).

Pour ce qui est de l'environnement microbien, il n'échappe plus à personne que la suppression totale de toute flore bactérienne serait une très grave erreur (540). KCPROSKI l'affirme clairement lorsqu'il écrit : "Si je le pouvais, j'inoculerais tout homme avec une "composition" connue d'agents infectieux vivants dans des conditions de contrôle satisfaisantes, plutôt que de le confier "aseptisé" à un monde dont je ne puis concevoir qu'il ne devienne jamais aseptique".

II 2.4. L'intérêt éventuel des injections de globulines X chez le prématuré

Plus la vie intra-utérine est courte et plus le taux d'IgG est bas à la naissance. Par contre, sur le plan de la synthèse active, le prématuré n'est pas situé sur un plan d'infériorité.

L'étude des hypogammaglobulinémiques (117-235-492-494) permet de situer aux environs de 20Cng/10Cnl le taux

critique au-dessous duquel la gammaglobulinémie n'exerce plus ses fonctions protectrices efficaces.

Il est fréquent de rencontrer l'association d'une maladie congénitale infectieuse et d'une hypogammaglobulinémie (411-492).

Or, un prématuré ne naît, en fait, pratiquement jamais avec un taux aussi bas, s'il a quelques chances de survivre. Même à 2 ou 3 mois, lorsque les IgG s'abaissent à leur taux minimal, il est assez rare d'atteindre ces chiffres les plus bas.

L'essai prophylactique le plus important tenté dans ce sens est l'étude en double aveugle réalisée par AMER (24) portant sur 237 prématurés avec un recul de 3 ans. Des doses relativement fortes furent utilisées (3ml/kg à la naissance, puis 1,5ml/kg/mois pendant 8 mois). Bien qu'une diminution de la fréquence des infections mineures ait été obtenue dans le groupe traité, ce fait en lui-même ne justifie pas les inconvénients de la méthode proposée.

La mortalité légèrement plus élevée dans le groupe témoin n'est pas statistiquement significative.

L'auteur estime cependant qu'une seule injection de 3ml/kg d'une solution à 16,5 % dans la première semaine de la vie serait souhaitable chez les prématurés.

Ce mode de prophylaxie serait d'une part coûteux mais peut être dangereux car les gammaglobulines standard du commerce ne contiennent pas d'IgM actives contre les bactéries à Gram - et leur injection systématique risquerait d'exercer un renforcement de l'inhibition de la synthèse active des anticorps.

Enfin, EICHENWALD a pour sa part démontré que la production d'anticorps était pratiquement aussi rapide et aussi élevée chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme.

La protection idéale du nouveau-né et surtout du prématuré reste donc, pour le moment du moins, une utopie.

III

EXPRESSION CLINIQUE de l'INFECTION

chez le NOUVEAU-NÉ

III EXPRESSION CLINIQUE DE L'INFECTION CHEZ LE NOUVEAU-NE

Nous voudrions rapporter rapidement ici quelques traits caractéristiques des affections néo-natales d'origine infectieuse les plus fréquentes.

En effet, si des signes généraux, fonctionnels, respiratoires, nerveux ou digestifs, des signes physiques à type d'ictère, d'érythème (133), de pétéchies, ou biologiques surtout au niveau de la numération formule sanguine sont communs aux infections du nouveau-né, si certaines localisations méningées, péritonéales, pleurales, péricardiques, parenchymateuses, pulmonaires, gastro-intestinales, hépatiques, génito-urinaires, cutanées, oculaires, osseuses, ne sont guère spécifiques d'un germe, certaines manifestations évoquent des étiologies particulières (KRUGMAN 289, EVANS 172).

III 1. Infections bactériennes

III 1.1. Les bacilles à Gran +

La listériose responsable de prématurité, voire d'avortement, débute souvent par une forme méningée avec manifestations respiratoires, ictère avec hépatosplénomégalie et pétéchies.

Les antécédents d'angine et d'infection urinaire, de leucorrhées, d'atteinte oculo-salivaire rare mais évocatrice, sont fréquents chez la mère. La mise en évidence de "listéria" chez la mère dans le placenta, chez l'enfant dans le méconium ou à partir de prélèvements pharyngés, est particulièrement utile au diagnostic.

Le corynebactérium diphtheriae (311-328-379-440-538-543) avec ses expressions classiques de coryza sanglant, angine à fausses membranes, conjonctivite, onphalite ou atteinte isolée de l'état général.

III 1.2. Les bacilles à Gram -

Plus nombreux, on y rencontre le plus souvent des germes intestinaux (380) comme :

L'ESCHERICHIA COLI (540) qui se manifeste par

une septicémie ou encore par une méningite, une péritonite, une infection urinaire et occasionnellement peut provoquer des conjonctivites, otites, suppurations pleuro-pulmonaires et ostéo-arthrites. Le rôle de l'Eschérichia Coli dans les gastro-entérites n'a pu être reconnu que grâce à certains caractères antigéniques permettant d'isoler des souches bien définies dont les plus connues sont 111 B4, 26 B6, 55 B5, etc...

D'autres germes intestinaux peuvent être isolés : ainsi :

La KLEBSIELLA PNEUMONIAE. (560) ou pneumobacille de FRIEDLANDER.

Rencontrée aussi dans les voies respiratoires supérieures, elle est responsable chez le nouveau-né d'infections pulmonaires, de septicémie, de méningite, d'affections oculo-méningées ou d'entérites.

Le PROTEUS et le PROVIDENCIA peuvent provoquer septicémie, méningite, ou détresse respiratoire.

La SALMONELLA (364) est responsable de manifestations d'ordre digestif : selles pâteuses, parfois liquides, glaireuses et souvent sanglantes. Il existe aussi des formes septicémiques et des formes à localisation méningée gravissimes ou pleuro-pulmonaires. Des salmonelles d'origine animale peuvent provoquer de véritables épidémies, heureusement à mortalité faible.

les SHIGELLOSES (5) intestinales sont exceptionnelles au cours de la première année.

Nous ne pouvons quitter les bacilles à Gran - sans parler du :

PSEUDOMONAS AERUGINOSA ou bacille pyocyanique
.....

grand "bénéficiaire" de l'antibiothérapie : en effet, débarrassé de la concurrence de germes moins résistants que lui, il s'est substitué à ceux-ci et prolifère volontiers chez les prématurés et les débiles. L'enfant peut naître mort ou meurt rapidement. Le plus souvent, il est infecté après la naissance : on observe alors des conjonctivites, des méningites au pronostic redoutable, des entérites voire des péritonites par perforation, enfin des pneumopathies. Les formes septicémiques sont très fréquentes avec atteinte très marquée de l'état général, évoluant vers la mort en état de collapsus. Deux aspects de lésions cutanées doivent attirer l'attention dans ce cas : l'ecthyma gangreneux et l'érythème en cocarde, car la modification de la numération formule n'est pas spécifique.

III 1.3. Les cocci à Gran+ :

Le staphylocoque (280-309-334-369-380-533-538)
.....

Son importance dans la pathologie néo-natale a augmenté par suite de son extraordinaire faculté de devenir résistant aux antibiotiques successivement découverts. Ce staphylocoque peut provenir de la mère par infection mammaire ou d'autres nouveaux-nés qui peuvent, à leur tour, contaminer les mères. Les septicémies et atteintes méningées sont plus rares que dans les infections à germes intestinaux. On peut observer n'importe quelle localisation telles que abcès du foie ou adénopathie médiastinale suppurée mais plus particulièrement cutanée, conjonctivale, osseuse, pulmonaire, sans oublier les entérites staphylococciques. Il faut utiliser les antibiotiques avec circonspection car la présence de staphylocoques communs dans l'organisme protégerait celui-ci contre son envahissement par des souches

plus dangereuses dont les staphylocoques dits "hospitaliers" très résistants.

Les streptocoques (221-310-313-315-370-371-446-553)

Les streptocoques α hémolytiques ne sont qu'exceptionnellement rencontrés en pathologie néonatale. Par contre, on peut rencontrer des streptocoques α hémolytiques, des groupes A. B. et D (ou entérocoques). Les groupes A et B peuvent provoquer des méningites, des infections ombilicales, des lésions cutanées, des onphalites, des cellulites profondes.

Le pneumocoque est l'agent fréquent d'otomastoïdites, d'ostéo-arthrites et d'abcès sous-cutanés. Les méningites à pneumocoques sont plus rares depuis l'avènement des antibiotiques. On a observé des septicémies à forme érysipélateuse, des pneumopathies bulleuses et des laryngites avec présence du même germe dans le liquide amniotique et sur le col utérin.

III 1.4. Les cocci à Gram - :

le méningocoque est responsable de quelques cas indiscutables de méningites et le gonocoque de conjonctivites.

III 1.5. Le mycobacterium tuberculosis

On ne peut exclure le bacille de Koch (428) de cette étude, quoique la tuberculose soit peu fréquente chez le nouveau-né. La contamination la plus classique, quoique rare aujourd'hui, est transplacentaire avec ses 4 types cliniques : ganglio-hépatique, spléno ganglionnaire, granulique généralisée, ictérique. Moins exceptionnelle est la tuberculose par inhalation, conséquence d'inhalation de liquide amniotique riche en bacilles de Koch provenant d'une endométrite maternelle. La symptomatologie, après un intervalle libre d'au moins 20 jours est surtout respiratoire avec parfois ictère ;

la réaction à la tuberculine est presque toujours négative, l'évolution est grave le plus souvent.

III 2. Les leptospires, rickettsies, tréponèmes doivent être évoqués comme autant d'agents possibles à l'infection néo-natale.

La siphylis congénitale, on le sait, fait l'objet depuis quelques années d'une recrudescence certaine, liée à des défaillances de la prophylaxie chez l'adulte. Il ne faut donc pas en négliger les expressions cliniques congénitales précoces, cutanéomuqueuses, hépatospléno-rénales, osseuses, sanguines, oculaires et nerveuses, parfois de révélation tardive (116-137-162-263-306-536-537). Dans certains cas, l'atteinte tréponémique réalise des tableaux trompeurs d'anémie hémolytique avec ictère, d'anémie aigue, d'ostéomyélite pseudo-kystique. Un bilan clinique complet s'impose dans chaque cas sans oublier la recherche d'une adénopathie sus-épitrochléenne.

III 3. Les infections à chlamydiae

Certaines, maternelles, ont une expression clinique chez le nouveau-né : c'est le cas de la lymphogranulomatose ou maladie de NICOLAS FAVRE (308-563).

III 4. Certaines parasitoses

Elles sont également à l'origine d'une symptomatologie néo-natale quand elles affectent la mère au cours de la gestation.

III 4.1. L'amibiase

Quelques cas ont été rapportés (307), mais c'est surtout :

III 4.2. La toxoplasmose

qui retiendra notre attention (132-307-324-336-350-359-442)

Particulièrement fréquente dans sa forme encéphalomyélitique avec micro ou hydro-encéphalie, microphthalmie, signes de souffrance cérébrale, sa forme généralisée septicémique est plus rare.

Des formes moins sévères oculaires isolées ou neurologiques frustes voire réduites à un simple ictère ont été décrites.

L'encéphalopathie séquellaire ainsi que la chorio-rétinite sont de diagnostic plus tardif.

Certains milieux biologiques ou biopsie d'organes (oeil, rétine, muscles, myocarde, encéphale) permettront l'isolement de trophozoïtes ou de kystes. L'inoculation à l'animal tel que la souris blanche par voie intra-péritonéale confirme le diagnostic parasitologique.

Les tests immunologiques (152-181-209-268-304) tels que le Dye-Test de SABIN et FELDMAN ou l'hémagglutination indirecte de JACOBS - LUNDE, ainsi que la fixation du complément et le test aux anticorps fluorescents spécifiques anti IgM et IgG sont de pratique courante.

III 5. Les affections virales

Les progrès considérables accomplis depuis peu en virologie permettent actuellement de reconnaître la place importante qui revient aux virus en pathologie néo-natale (172-236-242).

III 5.1. La maladie généralisée des inclusions cytomégaliques

Particulièrement fréquente chez la primipare de moins de 20 ans, elle est responsable de foetopathies acquises in utero.

La foetopathie et sa gravité sont en rapport certain avec la date de contamination du foetus in utero.

Chez le nouveau-né, cette infection se traduit par un ictère précoce, un purpura pétéchiol généralisé, des signes nerveux faits souvent de prostration, parfois

de convulsions, par une hépatosplénomégalie quasi constante, tandis que l'hémogramme révèle souvent une anémie avec érythroblastose considérable, signe fidèle et important de l'hémolyse.

Des formes pulmonaires et entéritiques ont été décrites.

L'examen du sédiment urinaire est devenu une méthode de choix montrant les cellules à inclusions (305).

Le virus très fragile doit être inoculé immédiatement après prélèvement d'urine, de salive, de gorge, de sécrétions lacrymales, d'humeur aqueuse, voire ponction-biopsie de foie.

Le dosage des anticorps fixant le complément (233-234) est particulièrement utile. Malheureusement leur production témoigne de l'infection plus qu'elle n'affirme le rôle de défense spécifique de l'anticorps.

III 5.2. La maladie herpétique

Elle est, pour sa part, peu fréquente chez le nouveau-né (550).

L'enquête permet le plus souvent de trouver un herpès vulvaire ou buccal chez la mère, mais parfois l'entourage est responsable de la contamination.

La forme généralisée réalise un tableau de grande hépatite néo-natale avec lésions cutané-muqueuses, fièvre, vomissements, ictère, hémorragies, purpura, anémie, signes respiratoires marqués avec décompensation cardiaque fréquente et signes neurologiques.

Une forme méningo-encéphalitique avec chorio-rétinite a été décrite ainsi qu'une localisation surrénalienne.

L'isolement du virus est relativement aisé, son identification par action cyto-pathogène sur cellules HELA ou K.B. est possible.

Des anticorps neutralisants apparaissent entre le 4^e et 7^e jour, sont maximum à la 3^e semaine tout comme les anticorps fixant le complément (26-60-95-170-259-319-474 : SIEBER).

III 5.3. La rubéole

On sait, depuis le travail original de GREGG, que la rubéole contractée par une femme enceinte pendant le premier trimestre entraîne des embryopathies particulièrement péjoratives.

Les manifestations cliniques sont nombreuses et polymorphes, mais on peut les classer en communes ou exceptionnelles.

III 5.3.1. Manifestations communes :

dysmaturité, hépatomégalie, splénomégalie, cardiopathie, purpura thrombocytopénique, cataracte, tension de la fontanelle, modification radiologique des os, trouble du développement mental, surdité.

III 5.3.2. Manifestations plus rares :

hépatite ictérogène, troubles neurologiques, troubles oculaires divers, adénopathies, anémie, signes pulmonaires, troubles myocardiques, anomalies des dermatoglyphes, hypospadias.

L'isolement du virus est réalisé grâce à l'application pratique de la technique d'interférence virale avec Coxsachie A9 ou Echo II.

La culture se fait sur cellules de rein de singe ou cellules amniotiques. La durée d'élimination du virus (gorge-urine-selles-L.C.R.-parfois moelle osseuse et sang) est longue, deux mois en général.

Sur le plan immunologique, des anticorps spécifiques peuvent être titrés par blocage de l'interférence. Les anticorps neutralisants sont de type 7S γ G et 19S γ M, tous deux retrouvés chez la mère et l'enfant.

La fixation du complément est réalisée avec un antigène venant de cellules de rein de lapin (RK), alors qu'une méthode d'immunofluorescence pourrait permettre un séro-diagnostic plus aisé et rapide de la rubéole tant chez la femme enceinte que chez le nourrisson (68-137-161-238-239-261-287-290-363-372-412-414-455).

III 5.4. La poliomyélite

Elle n'est pas exceptionnelle chez la femme enceinte, et ne l'était surtout pas avant l'ère de la vaccination. Néanmoins, rares sont les cas publiés. Bien sûr, la poliomyélite par contamination transplacentaire seule nous retiendra. Le passage est possible à tous les stades de la grossesse. Chez le nouveau-né, le tableau est fait de fièvre, d'hypotonie quasi-constante, de troubles digestifs. La phase paralytique s'installe rapidement. L'évolution est très péjorative.

L'isolement du virus est facile sur cellules de rein de singe, à partir de prélèvement de gorge ou de méconium puis de selles. Quelques auteurs ont décrit une virémie dans les formes graves, d'autres ont isolé le virus à partir du placenta.

La présence d'anticorps neutralisants chez la mère et chez l'enfant, en-dehors des manifestations morbides, ne fait qu'affirmer une poliomyélite, ancienne chez la mère : elle signifie que les anticorps contre le virus de type III passent moins bien à travers le placenta. C'est leur augmentation qui témoigne d'une infection active (403).

La présence d'anticorps chez un enfant quand la mère n'en possède pas témoigne d'une contamination exogène (441).

III 5.5. Le virus coxsachie

Bien que responsable d'affections bénignes chez l'adulte, il donne des lésions très graves, voire mortelles chez le nouveau-né (329). Le virus coxsachie A présente une pathogénie encore peu élucidée. C'est BRIGHTMAN qui a prouvé le premier la possibilité d'une contagion in utero.

Le tableau clinique est souvent celui d'une méningo-encéphalo-myocardite, avec difficultés alimentaires, fébricule, coryza et début de diarrhées. Rares sont les rash papuleux, de même que l'ictère avec hépatosplénomégalie.

L'isolement du virus se fait à partir de prélèvements pharyngés, surtout rectaux, parfois du L.C.R. ou de sang.

L'isolement se fait sur cellules humaines pour le virus A, sur cellules de rein de singe pour le virus B.

Les virus B 3-4 et 5 sont surtout responsables de formes épidémiques, 2, 3, 4 et 5 de cas sporadiques.

Des anticorps neutralisants apparaissent rapidement, c'est leur présence et leur ascension concomittante chez la mère, qui prouve la nature congénitale de l'infection. Ces anticorps fixant le complément donnent souvent des réactions croisées avec plusieurs sérotypes (352-475-503).

III 5.6. Les virus de l'hépatite

Les symptômes sont immédiats ou retardés chez le nouveau-né, n'apparaissant qu'après 2 ou 6 semaines, voire davantage.

L'ictère, variable, est accompagné d'hépatosplénomégalie, d'hémorragie, d'altération importante du complexe prothrombinique, des réactions hépato-cellulaires et des tests inflammatoires.

Toutes les formes ont été décrites, qu'elles soient rapidement mortelles, anictériques de diagnostic histologique ou à type d'ictère pseudo-malformatif.

Il est surprenant de noter les observations de cas discordants lors de grossesse genellaire (567).

III 5.7. Les autres virus

La littérature rapporte d'autres affections congénitales d'étiologie virale :

respiratoires à virus influenzae(430),
à virus respiratoire syncitial,
à adénovirus,
à virus ECHO, associé ou non à coxsachie B,
à virus de la rougeole,
à celui de la varicelle (473)
enfin à virus grippaux (179),

tératogènes dans le premier trimestre de la grossesse.

On a décrit enfin des oreillons congénitaux (246-292), des parotidites (572) et des vaccines congénitales (316-539).

IV

RAPPEL des TECHNIQUES de DOSAGE

des IMMUNOGLOBULINES

IV RAPPEL DES TECHNIQUES DE DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES

Le plasma humain est un mélange très hétérogène de protéines, dont le nombre atteint très probablement plusieurs centaines.

Le premier problème dans l'étude des protéines, fut la séparation de ces différents composés.

PANUM et VIRCHOW, en 1852, avaient commencé à différencier ces composés protéiques par leur propriété de solubilité, différente dans l'eau et les solutions salines.

GRAHAM en 1861, permit d'aller plus avant dans la séparation de ces composés en montrant les propriétés colloïdales des protéines, s'opposant aux colloïdes dialysables. Les premières méthodes de dialyse, de précipitation par les sels, permirent le fractionnement du plasma en albumine, globuline et sous fractions des globulines, pseudo-globulines et englobulines.

La découverte par BEHRING, de l'antitoxine, amena un développement de ces techniques, dans le but de préparer des concentrations d'anticorps à partir de sérums d'animaux hyperimmuns.

Il fut ainsi possible de connaître certains caractères physico-chimiques des protéines, tels que leur poids moléculaire, la constante de sédimentation (SVEDBERG), leur charge électrique, leur point isoélectrique, etc...

Cette propriété des protéines, de posséder une charge électrique servit, en 1937, à TISELIUS pour fractionner les protéines du plasma, en albumine, α , β , γ globulines.

Parallèlement, l'immunologie bénéficiait des progrès réalisés dans les techniques et de nouvelles méthodes d'analyse des protéines devaient voir le jour telle la précipitation immunologique du complexe antigène-anticorps, que l'on doit en particulier à OUDIN en 1946 (392) et OUCHTERLONY (390-391) dès 1949 et 1953.

En 1953, une technique hybride (combinant celle de TISELIUS et OUDIN), l'immunoélectrophorèse de GRABAR (223), allait donner à la biologie clinique une méthode simple

d'analyse spécifique des différentes protéines plasmatiques qui peuvent ainsi actuellement être facilement dosées en immunodiffusion radiale selon MANCINI dont nous développerons plus loin la technique.

Pour les méthodes de dosages de protides totaux, des méthodes d'électrophorèse et d'immunoélectrophorèse, nous ne ferons que citer les principales méthodes sans entrer dans le détail de la technique, tandis que nous nous étendrons sur la méthode récente du dosage spécifique des protéines par immunodiffusion radiale, méthode adoptée pour notre étude.

IV 1. L'électrophorèse

TISELIUS en 1937 décrit un procédé de fractionnement des protéines sériques, l'électrophorèse libre ou en veine liquide qui lui permet de distinguer 4 fractions de mobilité différente :

- le sérum albumine désignée par la lettre A
- trois globulines désignées par lettres α , β , γ .

Si l'on se sert de plasma au lieu de sérum, on a une fraction supplémentaire entre les β et γ due au pic du fibrinogène. Depuis ces premiers travaux de TISELIUS, cette technique s'est développée (109-293-302-558) pour devenir une méthode d'analyse de routine des protéines plasmatiques. On réalise actuellement l'électrophorèse sur divers supports, papier, acétate de cellulose, cellogel, à travers gel d'andon ou de polyacrilamide.

IV 2. L'immunoélectrophorèse

En 1953, GRABAR et WILLIAMS (223) décrivent une technique originale en deux temps : un premier temps électrophorétique de séparation des protéines mais en milieu gélifié, un deuxième temps faisant intervenir un anticorps polyvalent qui précipite dans ce gel les protéines homologues. Cette technique plus fine permet de déceler dans le sérum plus d'une vingtaine de protéines différentes, donc indirectement

tenent autorise une résolution beaucoup plus satisfaisante que l'électrophorèse.

Une modification de cette technique, la micro-immuno-électrophorèse de SCHEIDEGGER, réalisée avec des lames de verre d'histologie a permis une application en routine pour les besoins de la clinique (36-48-109-118-460-558).

En pathologie, cette méthode ne permet toutefois d'apprécier que des modifications qualitatives des protéines, augmentation, baisse, absence ou même anomalie de l'arc de précipitation signant l'existence de paraprotéines.

C'est ainsi que dans leurs publications respectives, ALFORD en 1967 (15) et CATTELAÏN en 1971 (108) rapportent les résultats de leurs investigations qualitatives par cette méthode au niveau de sangs d'enfants présumés à haut risque d'infections intra-utérine, le premier par ponction périphérique à l'aide de tubes capillaires héparinisés, le second par prélèvement de sang au cordon, non sans faire remarquer l'intérêt d'une vérification fréquente de la spécificité des antisérums utilisés.

Une exploration complète des protéines actuellement doit nécessiter un dosage précis de la (ou des) protéine qui paraît modifiée à l'immuno-électrophorèse.

Depuis le travail de MANCINI, ce dosage est réalisé aisément et avec précision en immunodiffusion radiale.

IV 3. Dosage des protéines plasmatiques par immunodiffusion

Comme pour la technique de l'immunoélectrophorèse décrite ci-dessus, le dosage des protéines plasmatiques par immunodiffusion nécessite l'emploi d'un antisérum. On peut classer ces techniques en trois groupes.

IV 3.1. La diffusion simple

C'est en 1946 qu'LOUDIN (392) décrit une méthode de dosage quantitatif d'une protéine en versant une solution

de celle-ci considérée comme antigène dans un tube contenant dans un gel l'anticorps homologue. Il se produit une précipitation.

La hauteur du précipité obtenu est proportionnelle à la racine carrée du temps de diffusion :

$$h = K\sqrt{t} \qquad K = \frac{h}{\sqrt{t}}$$

La vitesse de migration de l'antigène dans le gel contenant l'antisérum est proportionnelle à la concentration de cet antigène d'où l'équation :

$$\text{Log. } C_{Ag} = aK + b = a \frac{h}{\sqrt{t}} + b$$

Pour le dosage on reporte sur du papier semi-logarithmique la distance obtenue avec la protéine donnée et on la compare à une courbe étalon obtenue avec des standards :

Schéma 3, page 60.

(Remarque : cette méthode nécessite de travailler à une température strictement constante, car la vitesse de diffusion d'une molécule est fonction de la température (264).

IV 3.2. La diffusion double d'OUCHTERLONY (390-391)

Dans cette méthode, l'antigène et l'anticorps diffusent l'un vers l'autre à partir des deux puits où on les a déposés. Ceci est le plus souvent réalisé sur plaque où l'on peut déposer des dilutions du sérum à doser et comparer les précipités obtenus avec ceux des dilutions d'un standard.

Cette méthode est surtout utilisée comme technique d'étude qualitative de la composition antigénique d'un produit, donc comme méthode de détection.

IV 3.3. L'immunodiffusion radiale simple (R.I.D.)

C'est la technique de dosage des protéines la plus simple, actuellement utilisée de façon routinière en bio-

concentration en antigène

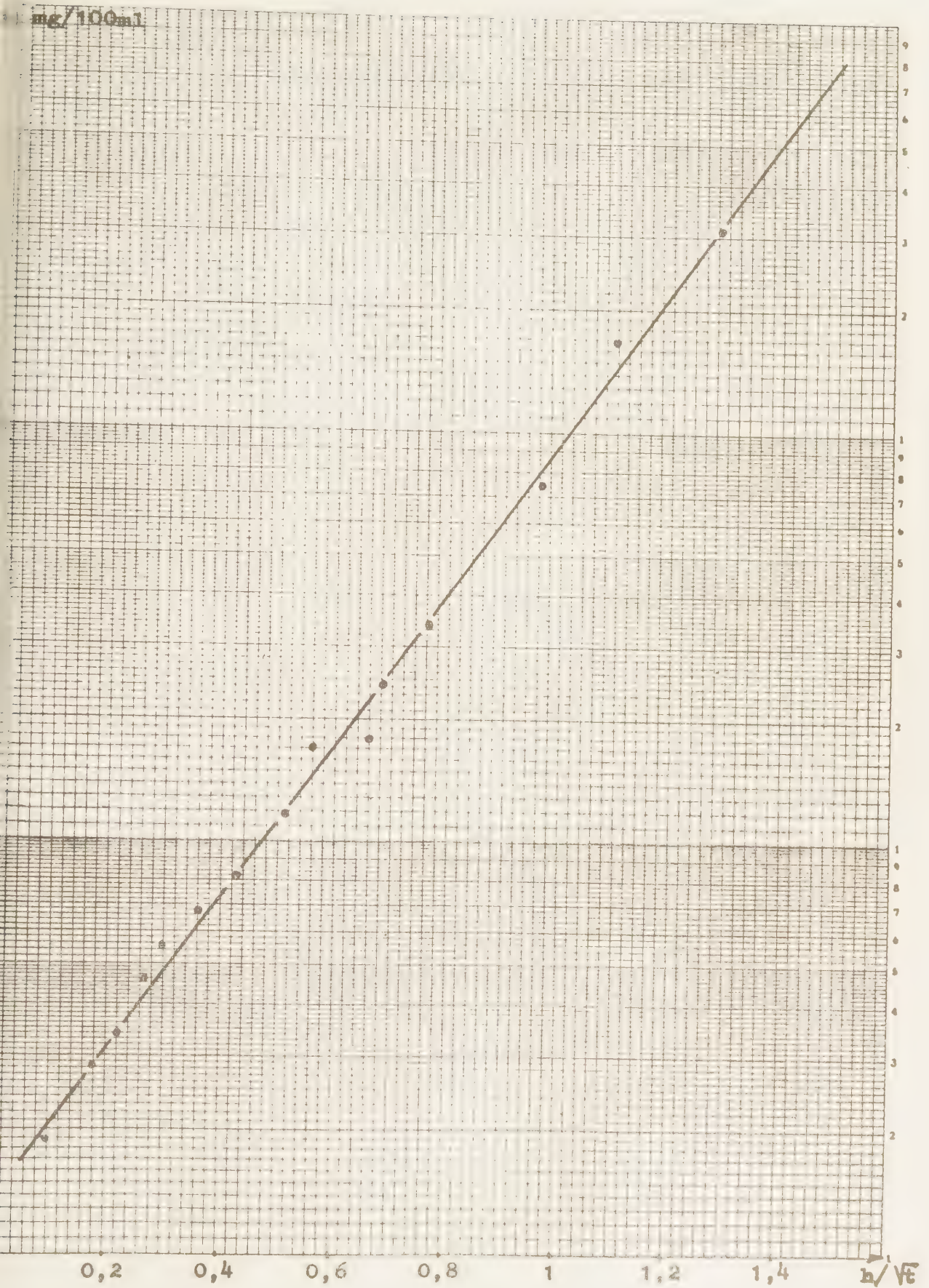


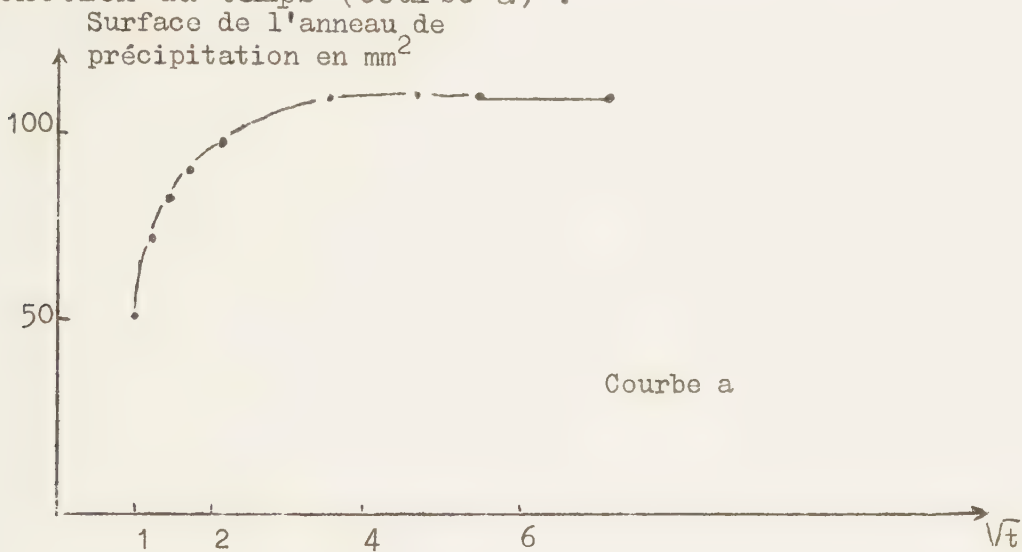
Schéma 3

logie clinique à la suite des travaux de MANCINI, CARBONARA et HEREMANS (331-332).

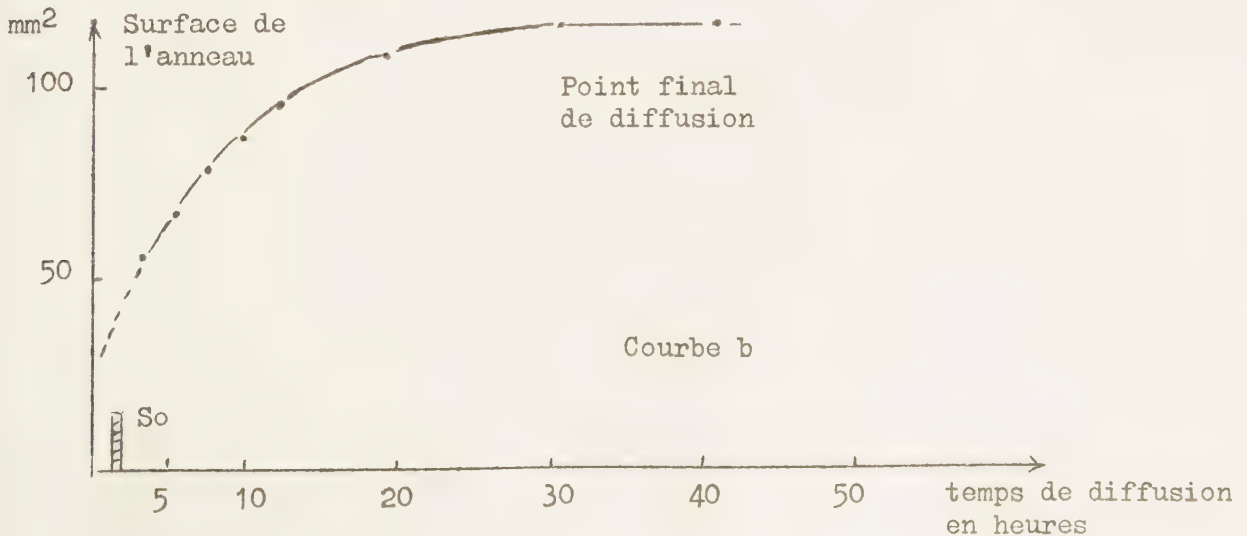
Bien sûr beaucoup d'autres études à propos de cette technique ont été réalisées depuis (47-136-227-317-321-323-434-459-498).

IV 3.3.1. Principe

Si on dépose un antigène dans un puits creusé dans une gélose contenant un antisérum homologue, l'augmentation de la surface de l'anneau de précipitation est tout d'abord fonction du temps (courbe a) :



Il se produit en effet dès le début de la diffusion de l'antigène un complexe antigène-anticorps qui se solubilise car on est en excès d'antigène, mais après un temps suffisant, on atteint avec la zone d'équivalence (principe général d'immunologie -559-) le point final de diffusion (courbe b) :



Au point final de diffusion, la surface de l'anneau de précipitation est directement proportionnelle à la concentration de l'antigène.

Surface (πR^2) = $K_1 Q_{Ag} + S_{o1}$ (1) (équation empirique de MANCINI).

Cette équation peut se mettre sous une autre forme, en effet, si :

a $D^2 = \frac{4}{\pi} \times \text{surface}$ - D = diamètre anneau de précipitation, on

et $Q_{Ag} = C_{Ag} \times V_{Ag}$

- C_{Ag} = concentration en antigène

- V_{Ag} = volume déposé

donc on a l'équation :

$$D^2 = K_2 C_{Ag} + S_{o2} \quad (2)$$

avec $K_2 = \frac{4}{\pi} \cdot V_{Ag} \cdot K_1$

et $S_{o2} = \frac{4}{\pi} S_{o1}$

BECKER (47-48) a retrouvé mathématiquement une équation identique à (2) à partir de la définition du titre de l'antisérum $T = \frac{Q_{Ag}}{V_{As}}$ qui exprime la quantité d'antigène en mg précipitée par V_{As} un volume donné d'antisérum V.

Ainsi si :

- Q_{Ag} = quantité d'antigène en mg
- V_{As} = volume d'antisérum en ml
- C_{Ag} = concentration de l'antigène (mg/100ml)
- V_{Ag} = volume d'antigène déposé en l
- P = % d'antisérum dans le gel (mg/100ml)
- D = diamètre du précipité en mm
- d = diamètre du puits en mm
- h = hauteur du gel
- V_g = volume du gel où se forme le précipité A_g-AC

On peut affirmer les relations suivantes :

$$Q_{Ag} = C_{Ag} \cdot V_{Ag} \cdot 10^{-5} \text{mg}$$

$$V_{As} = \frac{Vg.P}{100} = P.\pi \left(\frac{D^2}{4} - \frac{d^2}{4} \right) h \cdot 10^{-5} \text{ml}$$

$$\frac{Q_{Ag}}{V_{As}} = T = \frac{C_{Ag} \cdot V_{Ag}}{P.\pi \left(\frac{D^2}{4} - \frac{d^2}{4} \right) h}$$

d'où l'on peut tirer la valeur de D^2

$$D^2 = \frac{4V_{Ag}}{P.T.\pi.h} C_{Ag} + d^2 \quad (3) \text{ ou équation mathématique de BECKER.}$$

En comparant l'équation empirique de MANCINI exprimée avec D_2 (2) et celle de BECKER (3), on constate que les deux fonctions sont linéaires et ne diffèrent que par les termes So et d^2 .

- MANCINI a démontré dans son travail que So était pour sa part fonction du diamètre des puits et du volume d'antigène déposé, mais indépendant de la concentration du gel en anticorps.
- BECKER a étudié, quant à lui, la dynamique de l'immuno-diffusion radiale et a confirmé que So tend vers d^2 à la limite, quand le volume (V_{Ag}) déposé tend vers zéro.

Par conséquent, pour un système donné anticorps-antigène, avec une hauteur de gel, un diamètre du puits et un volume de solution d'antigène constants, l'intersection So sera un point fixe quelle que soit la pente K de la droite.

MANCINI avait d'ailleurs démontré empiriquement que cette pente était inversement proportionnelle à la concentration d'antisérum du gel.

L'équation de BECKER confirme les résultats de MANCINI puisque de l'équation (3) on peut tirer :

$$K = \frac{4.V_{Ag}}{P.T.\pi.h}$$

Le produit P.T. représente la valeur de la concentration en anticorps C_{Ao} exprimée en mg d'antigène fixé par ml de gel donc :

$$K = \frac{4 \cdot V_{Ag}}{\pi \cdot h} \cdot \frac{1}{C_{Ao}}$$

Par conséquent, la pente de la droite est fonction de la concentration en anticorps, qui peut être une constante.

Reprenons l'équation (3) avec la valeur K ci-dessus :

$$D^2 = \frac{4 \cdot V_{Ag}}{\pi \cdot h} \cdot \frac{1}{C_{Ao}} \cdot C_{Ag} + d^2$$

Depuis l'équation $D^2 = K \cdot C_{Ag} + d^2$

Il est possible de tracer une droite en portant en abscisse la concentration et en ordonnée le carré des diamètres des anneaux de précipitation.

Une droite étalon peut-être alors obtenue en utilisant 3 concentrations différentes d'un standard et permettre le dosage de n'importe quel échantillon.

IV 3.3.2. Déductions

Au total, la surface de diffusion se trouve en relation linéaire,

- d'une part, avec la quantité d'antigène,
- d'autre part, avec l'inverse de la concentration en anticorps.

Nous pouvons remarquer avec SOREZ (491) que la réaction est totale et définitive après une durée de diffusion proportionnelle à la quantité d'antigène et vraisemblablement fonction du poids moléculaire des protéines investiguées car l'extension de la diffusion est maximum,

- en 24 heures pour les chaînes légères d'IgA,
- en 3 jours pour les IgG et l'albumine,
- alors qu'elle ne l'est qu'en 10 jours pour les IgM.

La sensibilité de cette méthode est élevée ; MANCINI l'estime à $10^{-2} \mu g$ pour $2 \mu l$, c'est-à-dire 5 ng/l lors du

dosage de sérum albumine. Cette sensibilité peut encore être reculée jusqu'à 1,25 ng/l en modifiant certains paramètres.

IV 3.4. Le procédé que nous avons adopté (commercialisé par les Laboratoires HYLAND sous la dénomination "d'Immunoplate")

Bien que mis en oeuvre dans des conditions matérielles très voisines de celles de MANCINI, il s'en écarte sur les points suivants :

IV 3.4.1. Les quantités d'antigène mises en réaction, y sont massivement plus importantes

et corrélativement les teneurs en immunsérum dans le support gélosé sont plus élevés de façon à obtenir des anneaux de dimensions acceptables.

IV 3.4.2. Les mesures des anneaux de diffusion

sont prises non pas après ~~achèvement~~ de la réaction immunologique, mais au terme d'un délai prédéterminé (variable selon les protéines en cause).

Dans ces conditions, selon FAHEY (176-177), les surfaces de diffusion sont proportionnelles aux logarithmes des quantités d'antigène.

Ce protocole se rapproche ainsi des conditions expérimentales initialement décrites par OUDIN.

IV 3.4.3. Au total, la quantité d'antigène est

estimée dans ce système à partir d'une vitesse de réaction quand, dans le protocole MANCINI, elle l'est à partir de la masse de gel contenant une certaine quantité d'anticorps qui a consommé tous les sites réactionnels que lui présente la diffusion progressive de l'antigène.

On peut donc appliquer au système FAHEY (HYLAND) les relations définies par OUDIN et retrouvées en effet expérimentalement dans leurs variantes par des utilisateurs tels

que HITZIG en 1959 (253) et en 1961 (251), HOLZER (260), CLAMAN et MERRIL en 1964 (118) et bien d'autres (112-177-79-126-271-274).

Ces réactions sont les suivantes :

- . Vitesse de déplacement = $K_1 \sqrt{t}$
- . Vitesse de déplacement = $R_2 \log [Q_{Ag}]$
- . Vitesse de déplacement = $R_3 \log \frac{1}{Ac}$

IV 3.5. Applications

La technique d'immunodiffusion radiale développée par MANCINI et modifiée par FAHEY, MAC KELVEY (147), SCHWICK et STORIKO (10-11) ont permis à différents chercheurs d'apprécier les risques d'infection intra-utérine chez des nouveau-nés, d'en évaluer le pronostic et de tenter de trouver certaines conclusions entre les taux d'IgM et d'IgA et différents facteurs tels que la gravité de la maladie, son étiologie, l'âge gestationnel, le sexe, la maturité, etc...

C'est ainsi que dès 1965 MAC CRACKEN et SHINEFIELD (320) étudient 8 cas de maladie à inclusion cytomégalytique, qu'en 1966, SOOTHILL, HAYES et DUDGEON (490) rapportent après référence aux abaques de DERRINGTON et HITZIG leurs constatations d'une persistance d'excrétion virale malgré des taux élevés d'IgM et que STIEHM, ANMANN, JAMES et CHERRY (499) proposent des valeurs critiques d'IgM et d'IgA avec une erreur de 10 %.

En 1967, ALFORD (15) et ses collaborateurs complètent leurs investigations qualitatives par immunoélectrophorèse (IV 4.) d'une évaluation quantitative par immunodiffusion radiale telle qu'elle a été modifiée par SCHWICK et STORIKO et reconnaissent ne pouvoir déceler des IgM qu'à concentration supérieure ou égale à 20 mg/100ml et les IgA qu'à concentration supérieure à 25 mg/100ml. Pour leur part, THOM, MAC KAY et GRAY (508 et 325) appliquent les antisérums HYLAND à l'utilisation de cette même méthode.

En 1968, DE CROUSAZ, ROWE et GAUTIER (147) reprenant

la technique de MANCINI modifiée par FAHEY et MAC KELVEY, REMINGTON, MILLER et BROWNLEE (425) puis WHITE et ses collaborateurs en 1969 ainsi que MAC CRACKEN (321-322) l'emploient au diagnostic, les premiers, de la toxoplasmose, les autres à celui de la rubéole congénitale.

Très récemment, en 1971, DE CROUSAZ (147 bis) et ALFORD (9) confirment l'utilité de cette investigation dans le dépistage précoce des infections anté ou néo-natales, investigations que l'on peut compléter par une recherche par anticorps fluorescents spécifiques afin de préciser la nature de l'agent pathogène responsable : ALFORD utilisant le toxoplasme réalise cette enquête sur 5921 prélèvements chez des enfants de noirs récemment immigrés. HAIDER, pour sa part (231), a suivi les taux d'IgM sériques, la formule leucocytaire et la cytotactériologie de produits biologiques tels qu'urines et fèces chez des enfants suspects d'infection intra-utérine dans les 24 heures suivant l'apparition de tout symptôme évocateur alors que SOREZ (491) a montré dans sa thèse inaugurale l'extension indiscutable de l'évaluation du taux d'IgM par l'immunodiffusion radiale à d'autres domaines de la néo-natalogie et de la pédiatrie tels que déficit immunitaire, allergologie, rachitisme, pathologie rénale, collagénose, hépatologie, hématologie, maladies métaboliques, voire aberrations chromosomiques comme le mongolisme.

La même année, CATTELAÏN, FARRIAUX et GOOR (108) précisent sur 500 cas leurs dosages qualitatifs réalisés par immunoélectrophorèse et font remarquer l'importance du respect des consignes que SEVER avait évoqué :

- vérifier la spécificité des immunoplates,
- utiliser un même lot d'immunoplates,
- utiliser un sérum de référence de haute qualité,
- réaliser une courbe d'étalonnage complète lors de chaque série de dosages,
- réserver l'expérimentation à un seul technicien tant pour les dépôts, la lecture ou l'appréciation des résultats.

Nous tenons pour notre part à remercier dès à présent Mademoiselle CORBELL, particulièrement compétente au niveau de telles manipulations et dont nous aimons à louer le grand dévouement tout au long de cette expérimentation.

V

ASPECT HISTORIQUE du DOSAGE

des IMMUNOGLOBULINES chez le NOUVEAU-NÉ

comme MOYEN de DÉPISTAGE des INFECTIONS

INTRA-UTÉRINES

V ASPECT HISTORIQUE DU DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES CHEZ L'ENFANT COMME MOYEN DE DEPISTAGE DES INFECTIONS INTRA-UTERINES

V 1. Introduction

Les embryopathies et foetopathies d'origine infectieuse sont relativement fréquentes (BLANC 63 et MEDEARIS 348) et il est indispensable de les dépister le plus rapidement possible chez le nouveau-né car elles mettent en jeu sa vie et la responsabilité de "l'équipe soignante" qui l'a pris en charge à sa naissance (104).

En outre, il s'agit d'un problème particulièrement troublant puisque l'infection causale maternelle a souvent été asymptomatique.

Nous l'avons vu, ces infections intra-utérines peuvent être responsables chez le nouveau-né de maladies à évolution fulminante mais souvent le tableau clinique suggestif de foetopathies peut longtemps faire défaut et la symptomatologie n'est pas suffisante pour affirmer un diagnostic spécifique.

Dans d'autres cas, malgré une apparente inocuité chez le nouveau-né, certaines de ces infections peuvent causer des dommages importants qui ne se manifesteront que longtemps après la naissance (tropisme nerveux surtout du toxoplasme, du virus de la rubéole, à un moindre degré du virus des inclusions cytomégaliqes, du tréponème pâle ainsi que du virus herpétique).

Dans la période néo-natale, la recherche routinière de réactions sérologiques spécifiques des foetopathies ne permet pas toujours de différencier l'enfant sain porteur d'anticorps transmis par la mère à travers le placenta, de celui réellement infecté, et d'autre part l'antigène n'est pas toujours connu.

Les immunologistes se sont donc attachés, pour leur part, à montrer l'intérêt et la fiabilité de méthodes simples permettant l'évaluation des globulines immunes dans la pé-

riode néo-natale (JANEWAY 270) en tant que témoins d'une infection anté-natale.

Certains, dont ALFORD (11) ont voulu expliquer la constatation du caractère assymptômatique à la délivrance de la plupart des infections, surtout virales, par un développement des moyens de défense immunitaire du fœtus qui serait ainsi capable de masquer leur expression clinique habituelle, surtout si ces infections sont acquises en fin de gestation.

Néanmoins, l'interprétation des résultats au niveau des sérums collectés lors de la délivrance est souvent compliquée même lors de grossesses normales par des traces d'IgG transmises par la mère. C'est pourquoi tous les auteurs s'accordent à présent à ne juger de l'infection fœtale qu'au travers du taux d'IgM spécifiques apprécié par microscope en fluorescence ou à la rigueur grâce au taux "global" d'IgM dosé par méthode non spécifique.

V 2. Evolution de l'étude des immunoglobulines sériques, en tant que témoins de la réponse du fœtus à l'infection

Etant donné la très grande quantité d'articles ayant trait à cette question, nous diviserons ce paragraphe en 2 parties.

Dans la première, nous rapporterons la chronologie des différents travaux, ainsi que leurs résultats essentiels.

La seconde regroupe les résultats analytiques des variations des immunoglobulines dans un certain nombre d'affections cliniques individualisées.

V 2.1. Chronologie des principaux travaux

Dès 1960, EICHENWALD et KOTSEVALOV (164) évaluent qualitativement la réponse immunitaire de nouveaux-nés prématurés ou à terme, à certaines infections virales ; de la même façon en 1964, FELLMANN décrit le comportement des immunoglobulines sériques des prématurés, de nouveaux-nés et de nour-

rissons normaux ou pathologiques (182).

En 1965, MAC CRACKEN et SHINEFIELD étudient les concentrations d'immunoglobulines chez 8 nouveaux-nés atteints de maladie des inclusions cytomégalliques congénitale. Nous en reparlerons lors de l'étude de cette maladie.

En 1966, CHERRY, SORIANO et JAHN confrontent les résultats de leurs investigations cliniques, épidémiologiques, bactériologiques et sérologiques au niveau de nouveaux-nés infectés (114).

En 1966, SOOTHILL, HAYES et DUDGEON (490) publient les premiers résultats quantitatifs de la réponse immunitaire concernant des enfants atteints de rubéole congénitale (Etude qualitative dès 1965 par ALFORD et BELLANTI).

Le premier, STIEHM (499) en collaboration avec ANMANN et CHERRY définit des taux maxima normaux d'IgM lors de la première semaine soit 21 ng/100ml et 11 ng/100ml d'IgA, tandis que chez les enfants de 1 à 3 mois, les taux d'IgM et d'IgA ne doivent pas dépasser 50 ng/100ml. Ils fixent pour le nouveau-né à terme le taux normal d'IgM à $11\text{ng} \pm 5/100\text{ml}$, d'IgA à $2\text{ng} \pm 3/100\text{ml}$ et d'IgG à $1031 \pm 200\text{ng}/100\text{ml}$. Il fait alors remarquer que la demi-vie des IgA et des IgM étant d'environ 5 jours, les taux observés en fin de première semaine témoignent de la synthèse foetale propre.

La nature de l'immunoglobuline majeure peut renseigner sur le caractère de l'infection :

- ainsi une augmentation des IgA qui apparaissent normalement après les IgM est en faveur d'une infection à long terme avec réponse anticorps secondaire,

- une diminution post-natale des IgA et IgM indique que les taux rencontrés à la naissance correspondent à des immunoglobulines maternelles transmises passivement.

Enfin, STIEHM fait remarquer la latence quasi-constante lors d'infections acquises après la naissance, de

la réponse immunitaire qui se trouve différée avec des taux normaux au départ.

Par ailleurs, il insiste sur l'intérêt de cette méthode sérologique pour un dépistage présomptif des infections intra-utérines, méthode qui ne doit en aucun cas se substituer à l'observation clinique ou à l'étude microbiologique qu'elle doit motiver.

Il a eu le mérite de préciser les taux normaux d'immunoglobulines des 3 classes ainsi que les valeurs "critiques" d'IgM et d'IgA qui doivent donner l'alerte : 21 mg pour les IgM, 11 mg pour les IgA (cf. tableau).

En 1967, ALFORD avec SCHAEFER, BLANKENSHIP, SRAUMFJORD et CASSADY (15) tentent d'établir une corrélation entre les résultats immunologiques, microbiologiques et cliniques et le diagnostic d'infections aiguës et chroniques contractées in-utero en collectant pendant le premier mois de la vie les sérums de 222 enfants à "haut risque infectieux" et en renouvelant les prélèvements durant la première année chez 100 de ces enfants à partir de sécrétions, d'excrétions ou de pièces d'autopsie et s'efforcent d'isoler le virus quand cela est possible.

En outre, ils prennent soin de relever les moindres indices d'infections chez la mère tant avant qu'après la naissance, tout en observant soigneusement les nouveau-nés (signes d'infection, malformations...) qu'ils considèrent.

Enfin, ils précisent largement leur technique de dosage ainsi que les taux normaux pour les trois immunoglobulines chez l'adulte :

- IgG : 1446 mg/100 ml $\pm$ 115,7 mg,
- IgA : 228 mg/100 ml $\pm$ 54,3 mg,
- IgM : 126 mg/100 ml $\pm$ 57 mg,

en admettant une convention expérimentale selon laquelle l'absence d'anneau de précipitation correspondrait à un taux d'IgM inférieur à 20 mg ou à un taux d'IgA inférieur à 25 mg.

La plupart des enfants présentait d'ailleurs un taux d'IgM inférieur à 20 ng/100ml quoique chez 7 d'entre eux, ils aient pu isoler un virus.

L'investigation bactériologique devait mettre en évidence deux grandes classes d'infections chez le quart des enfants restants qui possédait plus de 20 ng d'IgM/100 ml :

- des infections microbiennes acquises en début de grossesse, telles que rubéole, syphilis, maladie des inclusions cytonégatives,
- des infections microbiennes acquises en fin de grossesse, lors ou juste après la délivrance dont les nouveaux-nés semblaient mieux se défendre.

Chez les enfants normaux

Le taux d'IgM dans le sang au cordon et pendant le premier mois après la naissance, s'étalant entre 2 et 47 ng/100ml, les valeurs moyennes atteignaient 14 ng pendant la première semaine et 20 ng/100ml dans la seconde, troisième et quatrième semaine après la délivrance.

Chez les enfants infectés de façon chronique

Le taux d'IgM dans le sang au cordon et pendant les 2 premières semaines de vie était de 17 à 200 ng.

Chez les enfants à infection aigue

Le taux d'IgM était de 13 à 140 ng/100ml dans les sérums collectés pendant le premier mois après la délivrance, les valeurs moyennes atteignant 24 ng dans la première semaine, 71 ng/100ml dans la troisième et quatrième semaine après la délivrance avec toujours une grande déviation standard.

En ce qui concerne les IgA

Elles existaient le plus souvent à un taux inférieur à 10 ng/100ml. Chez 9 enfants seulement, le taux dépassait

25 mg/100ml pour ce qui est des enfants souffrant d'infections chroniques et variaient entre moins de 10 et 68 mg/100ml dans les sérums collectés pendant le premier mois après la naissance chez des enfants souffrant d'infections aigues néo-natales.

Un taux d'IgA important était toujours associé à un taux d'IgM encore plus important, et les taux d'IgM et d'IgA les plus importants coïncidaient avec des rubéoles, syphilis ou maladies à inclusions cytonégatives congénitales. Des taux moindres mais supérieurs à 20 mg/100ml étaient trouvés, accompagnant des infections bactériennes à Gram -, à staphylocoques dorés, à microcoques, à pneumocoques, où, dans tous les cas, l'analyse virologique était négative.

ALFORD fit dès lors remarquer le non-synchronisme dans les vitesses d'augmentation des taux d'IgM et ceux d'IgA sériques chez ces enfants sans que celles-ci soient affectés par le poids ou l'âge conceptionnel de l'enfant, bien qu'elles semblent dépendre de la nature de l'agent pathogène présumé.

Enfin, il affirma l'existence d'une corrélation positive entre les taux observés et la chronicité de l'infection, puisque les taux les plus élevés correspondaient aux maladies virales contractées très tôt au cours de la grossesse, les anticorps spécifiques augmentant dans le même sens.

En raison des quantités d'immunoglobulines exceptionnellement élevées et persistantes associées à infections intra-utérines à virus de la rubéole, la détection de ce phénomène peut prouver ou corroborer, des mois après la délivrance parfois, l'existence d'un syndrome rubéoleux même atypique au départ.

Par ailleurs, comme les taux d'IgM et d'IgA relevés après une infection intra-utérine ne sont pas directement liés au degré de l'infection clinique chez le nouveau-né, ni à la présence ou non de symptomatologie clinique chez la mère, leur évaluation semble être d'un intérêt prior-

dial dans la détection des formes sub-cliniques ou atypiques de maladies infectieuses congénitales chez l'enfant, ou si la maladie maternelle a été inapparente.

Ainsi, des formes subtiles ou peu importantes ou des formes à manifestation clinique tardive peuvent elles être détectées plus fréquemment qu'on ne le pense. Il est ensuite possible de rechercher activement le germe responsable de l'infection, que ce soit par séro-diagnostic spécifique ou recherche d'IgM spécifiques et même à postériori un examen sérologique peut montrer la persistance du processus infectieux.

Cette méthode permet donc d'alerter le praticien et de déclencher les investigations de laboratoire. De plus, cette véritable prophylaxie autoriserait la description de signes cliniques inhabituels ou discrets.

ALFORD et ses collaborateurs devaient insister sur le fait que l'éventail des infections surtout bactériennes associées à une augmentation du taux des IgM reste encore à définir et que la découverte de taux élevés d'immunoglobulines doit être considérée comme un moyen d'investigation supplémentaire plutôt que de se substituer aux arguments cliniques.

La même année, THOM, MAC KAY et GRAY (508) définissent à nouveau les taux dits normaux des 3 immunoglobulines chez des enfants à terme :

- 2 à 6 mg/100ml $\pm$ 3,5 d'IgA
- 10,4 mg/100ml $\pm$ 7,8 d'IgM (9,1 mg/100ml $\pm$ 3,6 chez le prématuré),
- 1759 mg/100ml $\pm$ 5 d'IgG (1317 mg/100ml chez le prématuré).

Pour ces auteurs, seuls les taux d'IgG sont liés positivement au poids de naissance, les taux d'IgA et d'IgM n'étant pas liés à ce paramètre.

En restriction à ces taux normaux, ils font remarquer la grande labilité de la balance hydrique d'un nouveau-né, très sensible à celle de sa mère.

Ils comparent par ailleurs leurs "taux normaux" à

ceux d'enfants présentant des malformations congénitales (325) ou issus de grossesses à plusieurs produits de conception, remarquant la possibilité de tolérance immunitaire interdisant la fabrication d'IgM lorsqu'une deuxième maladie vient se greffer sur la première.

Ils affirment qu'en cas d'infection les taux d'IgG tant foetaux que maternels demeurent trop bas pour suffire à éliminer l'infection et remarquent, dans certains cas, que les IgM foetales disparaissent pendant la grossesse quand, par contre, des taux normaux d'IgA et d'IgM n'éliminent pas la possibilité d'une infection.

Il peut être intéressant de comparer les taux dits normaux des auteurs précédents à ceux de GUNNAR et collaborateurs (230) proposant pour leur part un tableau en fonction de l'âge.

<u>IgG</u> au cordon	1240 ± 259 ng/100nl (I D.S.)
à 6 semaines	617 ± 164 ng/100nl
à 4 mois 1/2	428 ± 114 ng/100nl
pendant la première année et à l'âge d'un an :	
	590 ± 183 ng/100nl (soit la moitié des valeurs de l'adulte)
adulte	1323 ± 279 ng/100nl (taux non atteint à 5 ans, où IgG = 840 ± 218 ng/100nl, soit les 2/3 de l'adulte)

<u>IgA</u> non détectables à la naissance sauf 1 cas	
6 semaines	$6,9 \pm 4,6$ ng/100nl
1 an	$21,2 \pm 8,2$ ng/100nl
adulte__	$158 \pm 60,5$ ng/100nl
4-5 ans	$69,5 \pm 35,6$ ng/100nl (≈ 40 % des valeurs de l'adulte)

<u>IgM</u> naissance	$7,7 \pm 2,6$ ng/100nl (≈ 10 % des valeurs de l'adulte)
----------------------	--

augmentation rapide de ces taux pendant les premières semaines

3 mois	$45,3 \pm 17,6$ ng/100ml (moitié des valeurs de l'adulte)
1 an	70 % des valeurs de l'adulte
4-5 ans	$66,1 \pm 22,8$ ng/100ml
adulte	$88,4 \pm 43,4$ ng/100ml

IgD pas avant 1 an sauf 1 cas

5 ans	61 % des enfants en ont à des taux de $2,4 \pm 1,8$ ng/100ml.
-------	---

Toujours en 1967, SERRA, AIUTI, UNGARI (466) montrent la production foetale d'immunoglobulines en réponse à une infection congénitale tandis que SIEGEL et FUERST (476) fait le rapprochement entre dysnatuerité et infections virales intra-utérines.

En 1968, pour leur part, DE CROUSAZ, ROWE et GAUTIER (147) reprennent les résultats des recherches précédentes qu'ils développent tant au niveau d'infection par virus de la rubéole que de maladies à virus cytonégative, d'herpès, de virus coxsackie, de toxoplasmose, de syphilis et concluent :

- qu'une élévation des IgM, présente à la naissance, caractérise la grande majorité des enfants atteints de foetopathies rubéolique, cytonégative, toxoplasmique ou syphilitique,

- que dans plusieurs cas, l'enfant paraît cliniquement normal à la naissance et qu'une élévation des IgM a alerté le clinicien lui permettant d'entreprendre des recherches spécifiques qui l'ont amené au diagnostic.

Chez les nouveaux-nés atteints de malformations congénitales, à l'exception de celles dues à une rubéole, il n'a pas été constaté d'élévation des IgM. Ceci ne va pas forcément à l'encontre d'une étiologie virale à de telles malformations, mais il faut admettre que l'infection n'était plus active pendant les derniers mois de grossesse.

Ces auteurs proposent à leur tour des valeurs normales d'immunoglobulines en employant la technique de

MANCINI (331-332) modifiée selon FAHEY et MAC KELVEY (177) : ainsi, le taux d'IgM chez un nouveau-né à terme serait de $8,93 \text{ ng/100ml} \pm 4,26$, les IgA restant inférieures à 5 mg/100ml donc non décelables par cette technique alors que chez des prématurés non infectés (gestation inférieure à 259 jours) les taux d'IgM varient entre 5 et 15 ng/100ml sans différence significative entre les valeurs du sang au talon et du sang au cordon.

En conclusion, l'établissement des valeurs normales chez le nouveau-né à terme ou prématuré des taux sériques d'IgM et d'IgA nous permettrait selon ces auteurs de pouvoir utiliser cette méthode à la détection précoce des foetopathies infectieuses.

REMYINGTON, MICHAEL et BROWNLEE (425) publient à la même époque un article concernant le dosage des IgM dans la toxoplasmose aigue que nous analyserons dans la rubrique spécifique à la maladie toxoplasmique.

En 1969, WHITE, SEVER, ALEPA et collaborateurs consacrent leurs efforts à l'étude de la rubéole avant 1964 (fréquence, aspects cliniques, immunité -554-) de même que MAC CRACKEN rapporte ses conclusions à propos de 123 cas de rubéole congénitale (322). Nous en reparlerons là encore dans la rubrique spécifique à la rubéole.

HARDY et MAC CRACKEN (237) la même année, multiplient les observations à propos des taux d'immunoglobulines sériques des nouveaux-nés se basant sur l'étude de 2600 prélèvements de sang au cordon, quand de leur côté, MILLER et SUNSHINE (360) affirment l'intérêt de l'évaluation des IgM et IgA sur sang au cordon comme méthode de dépistage des infections congénitales et rapportent leurs résultats à propos de 5000 enfants.

Au second Congrès Européen de médecine périnatale de Londres en 1970, RANNEVIK, EKELUND et GRUBB présentent leurs conclu-

sions exprimant la relation entre le taux d'IgM sur sang au cordon et les infections congénitales (418).

En 1971, Henriette DE CROUSAZ - BAILLON réalise une recherche des foetopathies par le dosage d'IgM et d'IgA chez des nouveaux-nés non sélectionnés éliminant les échantillons suspects d'avoir été contaminés par le sang maternel lors du prélèvement.

Le but de son étude est de rechercher si une élévation des protéines immunes à la naissance, particulièrement des IgM, est un indice fidèle d'une foetopathie infectieuse. Pour ce faire, elle établit ses propres valeurs normales, sur 968 individus, après avoir éliminé de son collectif les enfants suspects par leur anamnèse ou leur poids de naissance, d'avoir été infectés pendant la vie foetale.

Chez les sujets suspects d'infection, elle observe un taux moyen d'IgM et des limites supérieures de la normale plus bas que chez les sujets non suspects et attribue ce fait au pourcentage plus grand de prématurés dans le groupe des suspects.

En ce qui concerne le but de son étude, à savoir de vérifier si une élévation des IgM à la naissance est toujours présente en cas de foetopathies infectieuses, ses observations ont été les suivantes : dans 4 cas de foetopathies avérées il n'a pas été constaté d'augmentation des IgM à la naissance contrairement aux données classiques de la littérature, ce qui laisse supposer que l'impossibilité de détecter des taux élevés d'IgM dans ces 4 cas certainement infectés puisse être due soit à une incapacité pour le fœtus de répondre à une stimulation antigénique, soit au fait que l'infection du fœtus se soit produite trop près de l'accouchement ne laissant pas le temps de développer une réponse immunitaire décelable par une élévation des IgM. Elle conclue néanmoins à l'intérêt évident du dosage systématique des immunoglobulines dans le sang du cordon, à la naissance, en tant qu'élément important dans le dépistage des foetopathies, tout en précisant qu'une valeur normale

d'IgM n'exclue toutefois pas une infection du fœtus, surtout en l'absence de signes cliniques et souligne que des taux augmentés ont été observés à la naissance chez des enfants, sans que l'origine de cette augmentation ait pu être détectée avec certitude, une infection simple du cordon et du placenta pouvant être à l'origine de la stimulation antigénique.

Charles A. ALFORD (9) reproduit l'étude précédente afin d'évaluer l'intérêt de la détermination du taux des immunoglobulines dans le diagnostic d'infections fœtales.

ALFORD rappelle l'évolution de la formation des IgG, des IgA et des IgM et insiste sur la brusque augmentation de la perméabilité du placenta aux IgG maternelles entre la 22^e et la 28^e semaine, permettant au nouveau-né de posséder à sa naissance un taux identique voire supérieur à celui de sa mère, tandis que durant les 20 premières semaines de gestation, les taux très faibles d'IgG rendent le fœtus plus vulnérable aux infections, ces taux restant bas même lors d'infection fœtale chronique comme la rubéole.

En ce qui concerne les IgM, il affirme que les taux moyens ne sont pas liés à l'âge gestationnel et qu'ils atteignent les valeurs adultes bien avant les IgA et IgG, d'où l'intérêt de leur dosage dans le diagnostic d'une stimulation antigénique.

La moyenne donnée par ALFORD pour les IgM a été réalisée sur une série de 5951 prélèvements chez des enfants de noirs récemment immigrés, donc à haut risque infectieux péri-natal : ces taux varient de 0 à plus de 100 ng/100ml avec une moyenne de 11 ng/100ml (déviations standard approximativement = 6).

ALFORD souligne que différentes variables biologiques intra-utérines modifient le développement des taux les plus bas et les plus élevés d'IgM, et se superposent aux stimuli dits "anormaux" tels que les infections : présentement, il est ainsi impossible de définir si un taux élevé d'IgM n'est corrélé qu'à une infection intra-utérine.

Il estime, bien sûr, qu'il serait intéressant de fixer un taux pour lequel on pourrait affirmer que tout bébé

ayant des IgM supérieures ou égales à celui-ci est infecté, sans oublier que le taux moyen, de part la synthèse rapide d'IgM par le nouveau-né normal, doit être réajusté selon l'âge (de 5 en 5 jours, ou mieux de jour en jour).

ALFORD essaie de déterminer ensuite les taux d'IgM chez les nouveaux-nés présentant une infection congénitale symptomatique. Ainsi, sur 43 enfants infectés examinés, 40 avaient des taux d'IgM dépassant la 1ère déviation standard et 38 des taux d'IgM dépassant la 2è déviation standard. Dans les semaines suivant la délivrance, l'augmentation du taux d'IgM se fit à des vitesses différentes mais dans tous les cas ou presque beaucoup plus vite que chez un enfant normal et ces taux persistèrent même au-delà de la période néonatale, ce qui donne toute sa valeur à des prélèvements réalisés en fin de la première ou au cours de la deuxième semaine de vie.

La stimulation intra-utérine, selon ALFORD, est variable selon le facteur étiologique, ainsi le virus de la rubéole et le tréponème pâle vont entraîner une formation d'IgM à des taux considérablement plus élevés à la naissance et lors de la période néo-natale que ceux que l'on observe après une atteinte infectieuse symptomatique par les virus des inclusions cytomégaliqes, les entérovirus ou le toxoplasme.

ALFORD souligne un autre facteur important qu'est la durée de l'infection avant la naissance. Ce facteur temps semble d'ailleurs particulièrement déterminant lors d'infections par le tréponème syphilitique où le taux d'IgM semble en correspondance directe avec la durée de l'infection primaire et secondaire chez la mère et au degré d'atteinte clinique de l'enfant.

Un dernier facteur influençant le taux d'IgM synthétisé in-utéro réside enfin dans la quantité d'agent pathogène et surtout sa distribution au niveau des différents tissus.

C'est ainsi que la symptomatologie clinique du nouveau-né

peut être fulgurante ou presque nulle et l'histoire de l'infection maternelle ne serait utile dans l'établissement du diagnostic que dans le cas de rubéole congénitale ; d'ailleurs, même dans ce cas, ALFORD a rencontré des maladies inapparentes.

Il est clair que l'augmentation du taux d'IgM est observé fréquemment chez des nouveaux-nés présentant des symptômes reflétant une infection congénitale "chronique" et c'est dans ce groupe que toute démonstration d'une augmentation du taux d'IgM sert à la sélection d'enfants infectés.

Dans les cas d'infections intra-utérines "aigues" acquises peu avant ou pendant la délivrance, l'augmentation du taux d'IgM est moins importante que dans les cas d'infections chroniques intra-utérines et ces infections aigues sont le plus souvent bactériennes.

Néanmoins, la détermination du taux d'IgM sera utile dans certaines de ces infections aigues à traduction clinique subtile (méningite aseptique, infections des voies urinaires, conjonctivite virale...)

Il est bien certain pourtant que dans les septicémies bactériennes il est très dangereux d'attendre une confirmation du laboratoire avant d'affirmer un diagnostic et de mettre en route une thérapeutique.

Par contre, dans le diagnostic d'infections virales aigues à Cocksackies B, à virus herpétique, il est important de détecter l'augmentation du taux des IgM car elle est rapide et atteint des valeurs élevées.

ALFORD étudie enfin les limites de l'utilisation de l'augmentation des IgM en tant que moyen de détection des infections infra cliniques congénitales.

Il a mesuré par immunodiffusion sur des prélèvements au cordon les IgM de tous les enfants nés dans son hôpital pendant 2 années.

Après exclusion des spécimens contaminés par le sang maternel, les enfants qui présentaient un taux supérieur à 19,5mg/100ml ont fait l'objet d'une série de dosages afin de déter-

miner les motifs de cette élévation.

Les dosages ont été réalisés sans tenir compte de la symptomatologie clinique chez la mère ou l'enfant.

En plus des méthodes de diagnostic usuelles, comme les sérodiagnostics, il a effectué la recherche des IgM par anticorps fluorescents anti IgM pour la syphilis, le virus de la maladie des inclusions cytomégaliqes et le toxoplasme, moyen rapide de détection d'infections infra-cliniques.

Parmi les 2916 enfants examinés pendant la première année de l'étude, 123 présentaient des taux élevés d'IgM et chez 42 d'entre eux il fut possible de diagnostiquer une infection soit 34 %.

3035 sérums examinés au cours de la deuxième année, 69 enfants possédaient des taux élevés d'IgM et 27 présentèrent une infection soit 39 %. Le risque infectieux parmi ces enfants possédant plus 19,5 mg/100ml d'IgM était donc 42 fois plus important que chez les enfants possédant un taux normal d'IgM.

Tous les nouveaux-nés infectés par le virus des inclusions cytomégaliqes, le toxoplasme et le tréponème pâle possédaient des IgM mis en évidence par anticorps fluorescents anti IgM dans leur sang de cordon ou dans un prélèvement de sang néo-natal précoce.

Ces différents moyens d'approche utilisés simultanément ont défini les différentes infections dans une période de 3 à 7 jours suivant la délivrance. Ils ont permis d'affirmer que le nouveau-né est infecté dans 7 cas sur 178 délivrances (ceci au cours des 2 ans de l'expérimentation). Le virus des inclusions cytomégaliqes étant l'étiologie la plus fréquente puis la toxoplasmose, la rubéole et la syphilis enfin. La plupart des nouveaux-nés infectés ne présentaient aucun symptôme à la naissance, quel que fut l'agent infectieux, ceci tendrait à montrer que l'augmentation du taux des IgM est intéressant à dépister dans la recherche de formes légères ou silencieuses, car malgré l'absence de signes physiques, plus de la moitié des enfants dépistés présentèrent un trouble du SNC avec modification du L.C.R.

persistant au moins 5 mois après la naissance. Pendant la première année où les enfants ont été suivis, une proportion significative d'entre eux devait montrer un ralentissement moteur bien qu'une pathologie du SNC ou de quelque autre système organique n'ait pu être décelé dans les quelques premiers mois après la délivrance, et ceci tout spécialement dans les cas de toxoplasmose congénitale et de rubéole, moins dans la maladie des inclusions cytonégatives qui respecte davantage le SNC.

Ainsi, si la plupart des infections chroniques congénitales sont silencieuses à la délivrance, leur fréquence ne devrait pas être sous-estimée.

Même si le seul rôle de l'analyse du taux des immunoglobulines réside dans le fait d'identifier les nouveaux-nés dont les manifestations d'infection congénitale sont discrètes et impossibles à reconnaître pendant des mois ou des années, cet intérêt est loin d'être négligeable pour l'évaluation des infections néo-natales dans des populations à haut risque infectieux. Cependant, jusqu'à ce que l'influence des facteurs socio-économiques, géographiques et écologiques sur l'infection congénitale ne puisse être mieux cernée, cette analyse ne doit pas être généralisée mais utilisée davantage comme un "outil d'appoint" au niveau de cas qui le nécessitent afin de définir l'incidence globale et l'historique des infections congénitales. Peut-être serait-il possible de préciser quel est le nombre d'enfants à infections infra-cliniques ne dépassant pas le crible de 19,5mg/100ml qu'ALFORD s'est imposé. Le nombre exact ne peut être donné car il existe des faux négatifs et des faux positifs : les faux négatifs étant les enfants possédant à la naissance un taux d'IgM inférieur à 19,5 ng/100ml et présentant ultérieurement une infection ; les faux positifs étant ceux qui possédaient à la naissance un taux d'IgM supérieur à 19,5mg/100ml et ne développant ultérieurement aucune infection.

ALFORD insiste enfin sur le fait que la détermination des IgM est une indication non spécifique d'infection et qu'elle doit toujours être assortie de tests complémentaires

afin de dépister l'agent pathogène spécifique car de deux enfants possédant un taux élevé identique d'immunoglobuline, il est difficile de départager celui qui est infecté de celui qui ne l'est pas.

Bien sûr, les différents moyens de dépistage des immunoglobulines spécifiques, essentiellement celui utilisant la technique des anticorps fluorescents peuvent devenir d'utilisation si aisée pour la détection des différents agents pathogènes connus comme responsables d'infection intra-utérine et péri-natale, que ce test non spécifique perdra de son intérêt. Néanmoins, avant d'en arriver à ce stade de connaissance et de pratique de laboratoire, nous devons avoir une image plus claire des différents agents pathogènes capables de provoquer des foetopathies et de l'altération qu'ils entraînent.

L'utilisation de tests immunologiques semble le début logique à l'accomplissement de cette tâche et réalise actuellement une participation valable du laboratoire à l'identification et la prophylaxie de l'infection chez les nouveaux-nés.

Toujours en 1971 CATTELAINE, FARRIAUX et GCCR (108) admettent un taux moyen d'IgM de 22,2 mg/100ml avec des valeurs extrêmes de 10,7 et 40,7 mg/100ml, et considèrent comme anormaux les taux supérieurs à 40,7 mg/100ml.

Ils concluent que l'usage de la détermination du taux des IgM dans le sang du cordon comme méthode de dépistage des infections néo-natales doit - s'assortir de certaines conditions techniques, comprendre également un dosage d'IgA et se référer à des normes que chaque laboratoire doit établir lui-même !

- ensuite mettre en oeuvre des méthodes diagnostiques spécifiques de chaque infection possible, ce qui n'est pas encore réalisable pour toutes les maladies,

- enfin, s'attendre dans un nombre non négligeable de cas "faussement positifs" à ne pas finalement découvrir l'infection.

Ils estiment que cette méthode avec ses avantages et ses limites, est finalement un test supplémentaire qui ne peut prétendre encore se substituer à la clinique et aux techniques habituelles de laboratoire.

Dans sa thèse inaugurale SCOREZ (491) envisage l'intérêt du dosage des immunoglobulines sériques en pédiatrie, élargissant l'application de cette méthode à :

la détection des carences immunitaires primitives congénitales ou idiopathiques dues

soit à une anomalie des polynucléaires en nombre et en qualité,

soit au déficit en certains facteurs du complément,

soit aux maladies immunodéficientes proprement dites

- avec déficit exclusif de formation d'anticorps (maladie de BRUTON, hypo et dysgammaglobulinémie)
- avec déficit prépondérant de l'hypersensibilité retardée (syndrome de NEZELCF, de DI GEORGE, de HONG et GOOD, ataxie-télangiectasie, amnésie immunologique)
- avec atteinte conjointe des deux types d'immunité cellulaire et humorale (agammaglobulinémie de type suisse, syndrome de GITLIN, Aleucie)
- avec atteintes complexes (maladie de WISKOTT-ALDRICH; associations pathologiques).

SCOREZ réaffirme l'intérêt de cette méthode en pathologie néo-natale quand il existe un taux élevé d'IgM à la naissance, ce qui correspond à une réponse immunitaire active à un stimulus infectieux qui peut être anté ou péri-natal.

Il considère comme certainement possible de révéler précocement par cette méthode des maladies telles que la mononucléose infectieuse, la rubéole, la syphilis, la toxoplasmose, la maladie des inclusions cytonégatives, la maladie herpé-

tique, les infections à entéro-virus et de préciser s'il s'agit d'une affection "ancienne" (révélée par une malformation d'origine embryopathique par exemple ou évolutive).

Il rappelle bien sûr que cette méthode doit s'aider de séro-diagnostics, qu'un taux élevé d'IgM n'est pas spécifique d'infections car on peut le retrouver par exemple dans une incompatibilité Rhésus avec anticorps, enfin que nombre de maladies peuvent se développer sans augmentation des immunoglobulines.

SCOREZ enfin élargit l'application du dosage des immunoglobulines sériques à la détection d'autres maladies, c'est-à-dire, dans les cas :

d'auto-immunité avec déficit immunitaire

(arthrite rhumatoïde, anémie hémolytique Coombs+, thrompénies, L.E.A.D., syndrome de SIGREN, endocrinopathies, dermatomyosite)

de maladies de l'enfance

- . réactions allergiques et déficit immunitaire
- . rachitisme sévère à hypocalcémie et diminution des immunoglobulines
- . pathologie rénale
 - GMA ou IgG et IgA sont augmentées dans un cadre de syndrome inflammatoire,
 - syndrome néphro-anémique et syndrome néphrotique où les IgG surtout sont diminuées, ceci s'expliquant par une fuite urinaire.
- . collagénose : RAA, purpura rhumatoïde
- . hépatologie : hépatite et hyperimmunoglobulinémie quasi-constante
- . hémato-logie : hypoglobulinémies ou dysglobulinémies dans les mastocytoses, réticuloses et histiocytoses.
- . maladies métaboliques (hypergammaglobulinémie des glycosés, hyper IgM ou IgG dans les mucopolysaccharidoses,

- maladies de NIEMANN-PICK, de TAY-SACKS et de GAUCHER)
- . aberrations chromosomiques : modifications des immunoglobulines dans différentes maladies génétiques dont le mongolisme
 - . neurologie (encéphalopathies et non comitiales) des anomalies ont été rapportées mais non homogènes.

Très récemment, HAIDER (231) en 1972, nuance les résultats précédemment obtenus en tenant compte du terme (à terme ou prématuré) de la maturité (eu - ou dys-mature).

Il conclut que chez les enfants normaux de poids normal, le taux d'IgM croît légèrement depuis des valeurs de 5 à 31 mg/100ml sans pic significatif, ni différence significative entre les sexes.

Chez les enfants normaux de petits poids, la courbe est similaire à la précédente depuis des taux de 0 à 26 mg/100ml sans qu'il y ait, là encore, de différence entre les sexes.

Dans les cas d'infections néo-natales du cordon, de muguet ou d'abcès du poulmon, d'affections oculaires ou cutanées voire urinaires, on assiste à une augmentation brutale du taux d'IgM concomittant à l'installation de l'infection tandis que celui-ci diminue notablement lors de l'erradication de l'infection, bien que des germes (*Escherichia Coli* lors d'entéropathies) puissent être encore objectivés quand les taux d'IgM sont déjà redevenus normaux pour l'âge. Il en fut de même dans tous cas de méningite bactérienne.

HAIDER fait alors remarquer que s'il est possible d'admettre généralement que des taux élevés d'IgM sériques sont évocateurs d'une haute présomption d'infection chez un nouveau-né, la maturité, le poids de naissance, les conditions d'environnement et l'élevage sont autant de facteurs qui doivent être tenus également pour responsables d'un taux d'IgM qui traduit la réponse primaire à une stimulation antigénique du nouveau-né dans les premiers jours de vie.

LES DIFFERENTS TAUX des 3 Ig
obtenus par les auteurs pré-cités

En mg/100 ml	IgM	IgA	IgG
HM-AHMANN-CHERRY 1966			
Enfants normaux au cordon	11 $\pm$ 5	2 $\pm$ 3	1031 $\pm$ 200
Adultes normaux	99 $\pm$ 27	200 $\pm$ 61	1158 $\pm$ 305
Enfants -1e semaine taux critique	21 mg	11 mg	
-1 à 3 mois taux critique	50 mg	50 mg	
ORD (1967)			
Adultes	126 $\pm$ 57 (1)	228 $\pm$ 54,5 (1)	1446 $\pm$ 115,7 (1)
Enfants normaux au cordon	2 à 47	10	
-1e semaine	moy. 14 mg		
-2e semaine	moy. 20 mg		
-3e semaine	moy. 20 mg		
-4e semaine	moy. 20 mg		
Enfants à infection bronchique	17 à 200 mg	25 mg	
Enfants à infection rigue	13 à 140 mg		
-1e semaine	moy. 24 mg	de 10 à 68mg	
-3e et 4e se.	moy. 71 mg	(1er mois)	
M-McKAY-GRAY (1967)			
Nouveau-nés à terme	10,4 $\pm$ 7,8 (9,1 $\pm$ 3,6 chez préma)	2 à 6 $\pm$ 3,5	1759 $\pm$ 5 (1317 chez préma)
NAR-JOHANSON- STENBERG (1967)			
Enfants normaux			
-cordon	7,7 $\pm$ 2,6	0 $\pm$ 4,6	1240 $\pm$ 259
-6 semaines		6,9 $\pm$ 4,6	617 $\pm$ 154
-3 mois	45,3 $\pm$ 17,6		428 $\pm$ 114
-4 mois 1/2			590 $\pm$ 183
-1 an	70 % adulte	21,2 $\pm$ 8,2	840 $\pm$ 218
-5 ans	66,1 $\pm$ 22,8	69,5 $\pm$ 35,6	1323 $\pm$ 279
-adulte	88,4 $\pm$ 43,4	158 $\pm$ 60,5	

TABLEAU IV

CROUSAZ - ROWE	:	:	:
THIER (1968)	:	:	:
Nouveaux nés à terme	: moy. $8,93 \pm 4,26$	: 5 mg	:
Préma. non infectés	: 5 à 15 mg	: 5 mg	:
Mères	: $111,56 \pm 65,88$	: $260,66 \pm 106,78$	:
Henriette DE CROUSAZ	:	:	:
71 (cf. Tb IV bis)	: $\bar{x} = 6,7$ mg	:	:
FORD (1971)	: $\bar{x} = 11 \pm 6$	:	:
	: taux critique :	:	:
	: = 19,5	:	:
ITELAIN - FARRIAUX	:	:	:
OR (1971)	: $\bar{x} = 22$ mg	:	:
	: (10,7 à 40,7)	:	:
	: taux critique :	:	:
	: = 40,7	:	:
DER (1972)	:	:	:
Enfants normaux de poids normal	: 5 à 31 mg	:	:
	: sans pic	:	:
	: significatif	:	:
Enfants normaux de petit poids	: 0 à 26 mg	:	:
s valeurs	: pic = 8 à 10 mg	:	:

TABLEAU IV (SUITE)

CONCENTRATION MOYENNE D'IGM dans la POPULATION ETUDIEE et REPARTITION des
ENFANTS selon l'AGE de GESTATION d'après Henriette de CROUSAZ

Groupe	Concentration moyenne d'IGM (mg/100 ml)				Répartition des enfants selon l'âge de gestation (semaines)		
	$\bar{x}$	+ 1 DS	+ 2 DS	+ 3 DS	33	34 - 36	37
Population totale N = 968	6,7	11,6	19,9	33,5	10 (1 %)	31 (3,2 %)	922 (95,7 %)
Individus non suspects N = 721	7	11,6	19,2	31,2	6 (0,8 %)	14 (1,9 %)	701 (97,2 %)
Individus suspects N = 242	6,5	10,5	16,8	26,4	5 (2,0 %)	16 (6,6 %)	221 (91,3 %)

TABEAU IV bis

V 2.2. Etude analytique de quelques maladies

Il nous faut rappeler ici les apports de cette technique concernant plus particulièrement des affections telles que rubéole, toxoplasmose, syphilis...

2.2.1. La rubéole

Par son épidémiologie et la gravité des manifestations pathologiques dont elle est responsable chez l'enfant, elle a, bien sûr, retenu la majorité des chercheurs.

Ainsi, dès 1964, ALFCRD (12) publie les premiers résultats d'études virologiques et sérologiques réalisées sur des enfants dont les mères présentaient des antécédents de rubéole au cours de la gestation.

A la même époque, SHERIDAN (471) propose les résultats de ses recherches à ce sujet tandis que WELLER avec ALFCRD et NEVA (459) attirent l'attention du praticien sur l'intérêt du diagnostic sérologique rétrospectif de la rubéole congénitale.

L'année 1965 devait voir se multiplier les recherches visant au diagnostic précoce des enfants dits "à haut risque" afin d'instituer au plus tôt une thérapeutique efficace : ALFCRD, bien sûr (6-13) mais aussi BELLANTI, ARTENSTEIN, CLSON et BUESCHER (52) de même que BUTLER, HAYES, PECKAM et WILBAR (105) attirent l'attention du clinicien sur la présence d'anticorps anti-rubéoleux même en-dehors des manifestations cliniques que l'on décrit classiquement aux formes néo-natales de cette affection, tandis que PHILIPS, MEENIC, YOW, BAYATPAN et BURKHARDT soulignent la persistance possible de virus chez des enfants atteints de rubéole congénitale ou présumés normaux malgré la présence d'un taux élevé d'anticorps spécifiques (407).

En 1966, ces derniers (408) poursuivent leurs investigations virologiques tandis que SCOTHILL, DUDGEON et HAYES

(490) poursuivent avec ALFORD leurs efforts pour convaincre le pédiatre voire le généraliste de l'intérêt de cette méthode de dépistage, multipliant les critères tant cliniques que virologiques ou immunologiques permettant de sélectionner les enfants contaminés.

Ces auteurs font remarquer que les enfants excrètent des virus même après la naissance malgré la présence d'anticorps neutralisants. Ils classent leurs patients en 3 groupes en fonction de 3 critères :

- pathologie en rapport avec la rubéole congénitale chez l'enfant seul ou chez la mère et l'enfant,
- isolement ou non du virus chez l'enfant,
- présence d'anticorps neutralisants chez l'enfant à un taux supérieur à ce qu'un transfert passif depuis la mère permettrait d'attendre.

Les taux d'IgG sont exprimés en ng pour 100nl tandis que les taux d'IgA et IgM sont exprimés en pourcentage d'un sérum témoin de référence venant d'un enfant du même âge (cf. Abaques de DERRINGTON et HITZIG).

Tous les enfants présentaient des taux d'IgG supérieurs à ceux que la mère aurait pu transmettre, et des taux d'IgM supérieurs à la normale particulièrement chez les enfants où le virus avait pu être isolé. Les taux d'IgA furent difficiles à interpréter à cause de la grande variabilité des résultats obtenus chez les sujets normaux.

SCOTHILL en arrive même à soupçonner une éventuelle relation entre la présence d'anticorps neutralisants associée à une persistance d'excrétion virale et une éventuelle anomalie du mécanisme immunitaire : ainsi, il soupçonne certaines hypogammaglobulinémies d'être précisément dues à l'infection intra-utérine par le virus rubéoleux et en fait des hypogammaglobulinémies acquises.

Il propose trois mécanismes possibles au déficit en IgG fœtaux qu'il rencontre :

- soit un déficit en plasmocytes formateurs

d'IgG par inhibition due au virus rubéoleux lui-même, mécanisme qui lui semble le plus probable,

- soit la possibilité d'un facteur humoral inhibant la production d'IgG sans modifier celle d'IgM,

- enfin, il émet l'hypothèse d'une production d'anti-IgG foetales par la mère, mécanisme que d'autres reprendront.

De leur côté, CCCPER, CHANDOR et leurs collaborateurs (130) présentent leurs résultats dans l'investigation des conséquences immunologiques chez le fœtus en cas de rubéole congénitale.

En 1968, COHEN, DUCHARME, CARPENTER et DIEBEL (123) proposent une technique de détection des anticorps spécifiques rubéoleux dans les immunoglobulines IgG et IgM, par immunofluorescence en utilisant ~~des~~ anticorps spécifiques marqués anti-IgG, anti-IgM.

En 1969, WHITE, SEVER, ALEPA, BETHESDA et WASHINGTON (554) reprennent les hypothèses de SOOTHILL évoquant une éventuelle iso-immunisation foeto-maternelle avec production possible d'anti-immunoglobulines foetales en cas d'infection intra-utérine, la mère considérant les immunoglobulines foetales comme des antigènes..

WHITE et ses collaborateurs étudient d'une part les mères en rendant compte de la fréquence des rubéoles contractées pendant la grossesse avant 1964, soit 30 059 grossesses, parmi lesquelles seules 34 furent compliquées par une maladie diagnostiquée par la malade ou le médecin comme étant la rubéole, 15 furent présumées avoir eu un contact avec un rubéoleux pendant la grossesse, 11 prétendirent avoir fait une rougeole et 4 une MNI. Ils dosent chez ces mères IgG et anti-IgG et considèrent que si 12 à 24 femmes enceintes sur 10 000 sont agressées par la rubéole, 4 à 8 d'entre elles le sont pendant le premier trimestre.

Ils étudient ensuite les enfants en réalisant de véritables enquêtes portant sur la date présumée de contact

avec la rubéole en semaines de gestation, quant aux malformations cardiaques, au retard mental, à la microcéphalie, pneumonie, anémie, hépatomégalie, hépatite, splénomégalie, pétéchies, thrombocytopénie, micrognathie, anomalies orthopédiques, quant au taux d'IgM foetal au cordon.

Ils classent alors les enfants en 3 groupes :

- anomalie observée ou tests positifs,
- anomalie suspectée,
- aucune anomalie.

En fait, 5 à 15 enfants sur 10 000 naissent "tarés" en période non épidémique. Les tests pratiqués étaient les suivants :

- étude des anticorps anti-rubéole et rougeole (59 mères - 109 témoins)
- fixation du complément pour la rubéole (méthode de SEVER)
- fixation et inhibition de l'hémagglutination pour la rougeole
- détermination du taux d'IgM par la méthode HYLAND (moins de 3 % de sérums non sélectionnés avaient plus de 22 mg/100ml d'IgM).

Chez les mères infectées, 8 % avaient une activité anti IgG, 10 % avaient une activité anti IgA, IgM, IgG foetales. Or, si cette activité anti-IgG est retrouvée chez un lot témoin et ne semble pas en rapport avec la gravidité, par contre, elle semble plus importante pour ce qui est de l'activité anti-IgG quand les mères sont infectées en fin de grossesse.

Ces anti-IgG maternelles sont de type IgM donc ne peuvent franchir un placenta que si celui-ci "fuit" parce que modifié dans sa structure histologique par l'agression rubéoleuse elle-même. WHITE conclue alors que l'activité anti-IgG de la mère est plus probable si celle-ci est victime d'une infection pendant la grossesse et que cette activité est plus en rapport avec l'infection maternelle qu'avec celle du fœtus.

A la même époque, MAC CRACKEN et collaborateurs (322) étudiaient 123 cas de rubéole congénitale qu'ils comparent à des témoins : une élévation du taux d'IgM cordonal (20 mg/100ml et au-delà) fut observée dans seulement 18 % de ces cas et principalement chez ceux qui souffraient des formes les plus sévères et généralement cliniquement décelables.

51 des enfants souffraient d'infection rubéolique qui aurait pu passer inaperçue si l'on n'avait poursuivi l'étude sérologique.

Mères et enfants furent examinés cliniquement et sérologiquement de façon régulière. Un enfant n'était considéré comme ayant une rubéole congénitale confirmée que s'il possédait l'un des critères suivants :

- isolement du virus de rubéole sur sécrétions pharyngées, urines ou autre excréta,
- présence d'anticorps neutralisants ou fixant le complément (à partir de 1/800^e) et ou inhibant l'hémagglutination (1/8 au plus) sur un prélèvement réalisé entre 6 et 18 mois,
- un critère supplémentaire était nécessaire : absence de notion ou de contact avec une maladie ressemblant à la rubéole.

Pour évaluer la relation entre le taux d'IgM et la gravité de la maladie un score clinique était assigné à chaque enfant :

- 0 : pas d'anomalie définitive,
- 1 : insuffisance staturo-pondérale (poids $\leq$ à 3 % du poids normal pour l'âge, la race, le sexe),
- 2 : 1 anomalie définitive + insuffisance staturo-pondérale,
- 3 : 2 anomalies définitives + insuffisance staturo-pondérale,
- 4 : 3 anomalies définitives + insuffisance staturo-pondérale = syndrome rubéoleux complet.

Le taux d'IgM a été analysé statistiquement en rapport avec la gravité de l'atteinte foetale, l'âge gestationnel, le poids de naissance par rapport à l'âge gestationnel.

MAC CRACKEN en arriva finalement aux résultats suivants :

- le taux critique d'IgM de 20 ng/100ml entraîne 82 % de faux négatifs, alors qu'un taux de 15 ng/100ml entraîne 20 % de faux positifs.

- il existe une relation positive entre le taux d'IgM et la gravité de l'atteinte foetale et c'est alors que le taux de 20 ng/100ml permet d'identifier les enfants très atteints. Mais ces enfants ont un aspect clinique suffisant pour affirmer le diagnostic de rubéole congénitale.

- s'il n'existe aucune liaison entre le taux d'IgM et l'âge gestationnel chez les enfants rubéoleux entre 30 et 38 semaines, elle existe au-delà de 38 semaines : des enfants suspects de rubéole congénitale nés après 38 semaines sont donc davantage susceptibles de posséder un taux d'IgM supérieur à 20 ng/100ml donc de se voir définis par un test sérique au cordon dans une meilleure proportion que des enfants contaminés mais d'âge gestationnel inférieur.

- la comparaison du taux d'IgM, du poids de naissance et de l'âge gestationnel (corrélations multiples) montre que les enfants les plus gravement atteints avec les taux d'IgM les plus élevés semblent être les dysmatures.

- l'élévation des IgA sur sang de cordon ne fournit pas d'information plus utile que celle des IgM dans le dépistage des rubéoles congénitales.

- le taux d'IgG dans une population de rubéoles congénitales et d'enfants sains ne présente aucune différence significative.

MAC CRACKEN insiste alors sur l'intérêt de l'immuno-électrophorèse dans la réalisation de diagnostics plus fins pour l'évaluation du risque terratogène et analyse certains facteurs déterminants possibles pour les taux d'immunoglobulines observés tels que la durée de l'exposition, l'intensité du stimulus antigénique, la virulence du germe responsable.

Il conclut ainsi : la valeur des taux d'immunoglobulines sériques comme test de sélection des infections

intra-utérines a été évaluée chez 123 enfants souffrant de rubéole congénitale et chez des témoins. Des échantillons collectés à partir de sang de cordon et pendant les premiers 36 mois de vie ont été soumis à l'analyse statistique. Il est évident que ce test n'est pas un test satisfaisant de sélection dans cette maladie puisque l'élévation des valeurs d'IgM au cordon (20 ng/100nl ou plus) n'a été observée que dans seulement 18 % des cas et principalement chez les enfants dont les manifestations cliniques de rubéole congénitale étaient les plus sévères et les plus évidentes.

82 % des cas ne possédaient pas de valeurs élevées d'IgM au cordon, bien que beaucoup d'entre eux présentèrent plus tard des défauts de l'audition ou autres.

D'autre part, les valeurs d'immunoglobulines dans les sérums collectés durant les 6 premiers mois de vie s'avérèrent être une indication utile d'infection chez approximativement la moitié des enfants, en incluant ceux dont la maladie fut légère.

Dans les cas d'infection congénitale soupçonnée, cependant, un taux élevé d'IgM au cordon peut être une indication utile d'infirmité future chez des enfants apparemment normaux à la naissance.

Sa valeur en tant que moyen diagnostique dans ce cas ne doit pas être négligée.

Plus récemment, en 1971, DRCPHY, CARQUIN et CRCIX (159) confirment l'intérêt de l'immunofluorescence indirecte dans ce titrage des anticorps spécifiques antirubéoleux.

Notons que cette acquisition du diagnostic épidémiologique de la rubéole congénitale a permis à KRCRNES et ses collaborateurs (287), à KRUGMAN (290), à MCNIF (361), PLCTKIN (412) et WHITE (554) de décrire une symptomatologie "nouvelle" et plus fine autorisant un diagnostic clinique meilleur et plus précoce de la rubéole congénitale que KRUGMAN qualifie de "vieille maladie".

V 2.2.2. La toxoplasmose congénitale

Elle devait retenir également l'attention des immunologistes. Ainsi, si en 1963, Ambroise THOMAS montre l'intérêt de l'immunofluorescence (23) dans le diagnostic direct et indirect de cette affection, c'est à REMINGTON en 1966 (422-423-425) que nous devons l'efficacité du dosage des IgM comme mode de dépistage de la toxoplasmose congénitale, dont CCUVREUR et DESMONTS (132) rapportent l'analyse clinique de 300 cas en 1962.

Plus récemment, REMINGTON, MILLER et leurs collaborateurs (425-426) devaient améliorer leur méthode par l'emploi d'une technique dite "sucrose density gradient ultracentrifugation" sensibilisant les résultats et leur interprétation, mais aussi par l'emploi du test aux anti-IgM fluorescents spécifiques le plus prôné par l'auteur sans exclure, bien sûr, le Dye-test de SABIN et FELDMAN, le test d'hémagglutination de JACOBSON-LUNDE (avec érythrocytes (Rh⁺ humains), le test de macrohémagglutination plus sensible que celui de microhémagglutination, enfin le clivage réductionnel des IgM utilisant le mercapto-éthanol.

REMINGTON préconise une recherche d'IgM chez l'enfant 4 jours après sa naissance pour déceler les IgM maternels qui auraient pu traverser un placenta qui "fuit", la demi-vie des IgM étant précisément de 5 jours (si le taux d'IgM du nouveau-né a baissé, la différence correspond aux IgM maternelles).

La technique d'immunofluorescence est également employée par CHESSUM (115) et interprétée par CATTELAINE et FARRIAUX (108) ainsi que par Henriette de CROUSAZ-BAILLARD (147 bis).

V 2.2.3. La syphilis congénitale

Elle s'est vue appliquer la recherche des IgM au cordon comme moyen de dépistage précoce par SILVERSTEIN (477) en 1964, ALFORD en 1966 (14) puis en 1969 par SCOTTI, LIGAN et CALDWELL (462-463). En 1971, Henriette de CROUSAZ-

BAILLCD (147 bis) ainsi que DRCPY (159) confirment l'intérêt de cette méthode dans la syphilis congénitale.

V 2.2.4. Concernant la maladie des inclusions
.....
cytonégatives
.....

Nous ne ferons que citer les recherches d'ALFORD (9), de BELLANTI, d'ARTENSTEIN, d'CLSON, de BUESCHER, de LUHRS, de MILSTEAD, de SCOTHILL, de HAYES, de DUDGEON, ainsi que les travaux de MAC CRACKEN et SHINEFIELD en 1965 (320) à propos de 8 cas, étudiant les urines chez les mères et les enfants, prélevant des échantillons de sang chez les mères et chez les enfants du premier au 12^e jour de la vie, recherchant les anticorps neutralisants et fixant le complément et dosant les trois immunoglobulines IgG, IgA et IgM. Ils devaient trouver :

- 6 fois des anticorps fixant le complément chez les enfants,
- 7 fois des anticorps neutralisants, tandis que :
- 3 mères possédaient des anticorps fixant le complément et
- 7 mères possédaient des anticorps neutralisants.

Ils ont détecté des IgA chez tous les malades quand elles étaient absentes chez les enfants témoins. Les IgM étaient toujours augmentées chez les malades par rapport aux enfants normaux, tandis que les taux d'IgG étaient semblables chez les enfants malades et normaux quoique toujours supérieurs à celui de leurs mères, ceci étant en faveur d'un transfert transplacentaire unidirectionnel et sélectif vers l'enfant.

Henriette de CROUSAZ en 1971 (147 bis) a consacré également une partie de son étude à l'observation de cette maladie.

V 2.2.5. Il nous faut enfin mentionner les tra-
.....

vauX de BERNISCHKE et PENDLETON (56), de KOCH, ENDERS-RUCKLE (284), de SUSSMAN, de STRAUSS et HODES (503) concernant les infections congénitales à virus coxsachie, de ZONDEK et BRAUNBERG (576), de PLCTZ concernant l'hépatite virale acquise in-utero, de SCHICK (455), RAC, RATNAKANNAN, BALASUBBRAMANIAM et GOPALAN relatifs à des enfants morts de variole congénitale après vaccination chez la mère, de COFFEY (119-120), JESSOP, WALKER (544), MAC KEE, WILSON (562), HEINS, IMAGAWA, ADAMS concernant la grippe. Les résultats obtenus ont été très aléatoires.

De même, la technique de dosage des immunoglobulines a été appliquée en vue du diagnostic précoce des oreillons congénitaux par YLINEN (572) et JERVINEN alors qu'Henriette de CRCUSAZ décrit l'augmentation des IgM dans un cas de listériose (147 bis), WOLLHEIM et WILLIAMS lors de mononucléose infectieuse congénitale (566), WILSON au cours de lymphogranulomatose vénérienne chez la mère. AYCOCK et KRAMEN (33-34) rapportent différents cas de poliomyélite chez la mère et l'enfant révélés par diagnostic sérologique. Moins rares se trouvent être les cas d'herpès congénitaux où le dosage des immunoglobulines permet le dépistage avant que n'apparaissent les dégâts cliniques que l'on sait. (26-60-95-170-172-259-319-474).

V 2.3. Au total

De cette somme de travaux, qui par ailleurs ont justifié de deux Congrès tenus sur ce sujet (BETHESDA et LONDRES en 1970), il faut retenir l'accord de leurs auteurs pour affirmer en particulier que la présence à la naissance d'un taux d'IgM élevé (la limite supérieure des normales varie en fonction des techniques et des expérimentations. cf. tableau) est anormale et témoigne d'une réponse immunitaire active du fœtus à un stimulus infectieux qui peut être anté ou péri-natal.

Il ne faut voir dans l'étude conjointe des immunoglobulines et des séro-diagnostic de certaines maladies qu'une aide supplémentaire et non un substitut à la clinique dans le dépistage des étiologies des affections malformatives, des hypotrophies, des prématurités ou des souffrances néo-natales permettant de définir une classification des nouveaux-nés selon qu'ils présentent un "risque élevé, moyen ou nul" d'infection congénitale en sachant bien que nombre de maladies même infectieuses semblent pouvoir se développer dans cette période sans augmentation des immunoglobulines ou, qu'au contraire, une augmentation même des IgM peut ne pas être spécifique d'infection mais peut être trouvée dans certaines incompatibilités Rhésus (POLONOVSKI), par exemple, autant de points que nous aborderons dans la discussion de nos résultats tout en sachant que la contribution personnelle qui va suivre est bien modeste dans ce domaine de la recherche où de grandes perspectives d'avenir sont évidentes.

VI

Notre CONTRIBUTION à l'APPROCHE du DIAGNOSTIC

PRÉCOCE des INFECTIONS NÉO-NATALES

CONTRACTÉES IN UTERO

VI NOTRE CONTRIBUTION A L'APPROCHE DU DIAGNOSTIC PRECOCE DES INFECTIONS NEO-NATALES CONTRACTEES IN UTERO

Nous avons adopté la méthode de MANCINI utilisant des plaques HYLAND.

VI 1. Protocole de dosage utilisé pour l'évaluation des taux d'immunoglobulines sériques : Méthode de MANCINI, plaques HYLAND

VI 1.1. Description et modalités d'emploi des plaques HYLAND

Nous rappellerons brièvement les caractéristiques des réactifs employés et leur manipulation.

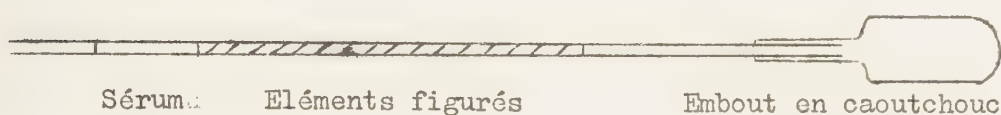
Les immunoplates à IgG, IgA et IgM sont constituées par des plaques de matière plastique transparente munie d'un couvercle de même nature. A l'intérieur de la plaque est coulé un gel d'Agar contenant un anticorps spécifique anti-IgA, anti-IgG ou anti-IgM à une concentration homogène. Un colorant permet d'éviter toute confusion dans l'utilisation des plaques : un gel rose pour IgA, vert pour IgG, bleu pour IgM. Douze puits de dimensions identiques sont creusés dans le gel d'Agar : ils sont destinés à recevoir les sérums à tester et les sérums étalons.



Immunoplate commercialisée
par les Laboratoires HYLAND

De nombreux expérimentateurs affirment qu'il est indispensable d'utiliser une seringue graduée en microlitres pour répartir les sérums dans les puits.

Quelques essais préalables nous ont finalement convaincus d'adopter le mode opératoire proposé par le fabricant, c'est-à-dire, le remplissage par effet capillaire.



Tube capillaire

Schéma 5

La dextérité que doit acquérir le manipulateur pour réussir parfaitement cette opération conditionne en grande partie la reproductibilité de la méthode : en effet, le niveau de sérum doit affleurer exactement la gélose sans dessiner de ménisque convexe ou concave.

Un tube capillaire ne sert bien entendu à répartir qu'un seul échantillon de sérum, après quoi il est détruit.

VI 1.2. En pratique

Le sang reçu sur tube capillaire est centrifugé puis congelé. Pour chaque série de dosages, nous avons adopté le schéma suivant :

Sur chaque immunoplate utilisée, nous avons fait
.....
diffuser 4 sérums étalons HYLAND de concentrations différentes et 8 sérums à doser.

Après avoir rempli les puits, on pose le couvercle et les immunoplates sont mises en chambre humide à

20-25°. Elles y sont laissées pendant 4 heures pour les immunoplates à IgG et durant 16 heures pour les immunoplates à IgA et IgM.

Les anneaux de précipitation sont "révélés" à
l'acide acétique à concentration de 5 % si nécessaire.

La mesure des diamètres des anneaux de précipi-
tation se fait à la fin de cette période, avec une loupe
graduée montée sur une visionneuse avec éclairage latéral
sur fond noir, montage permettant une lecture au 1/20ème de
millimètre près.

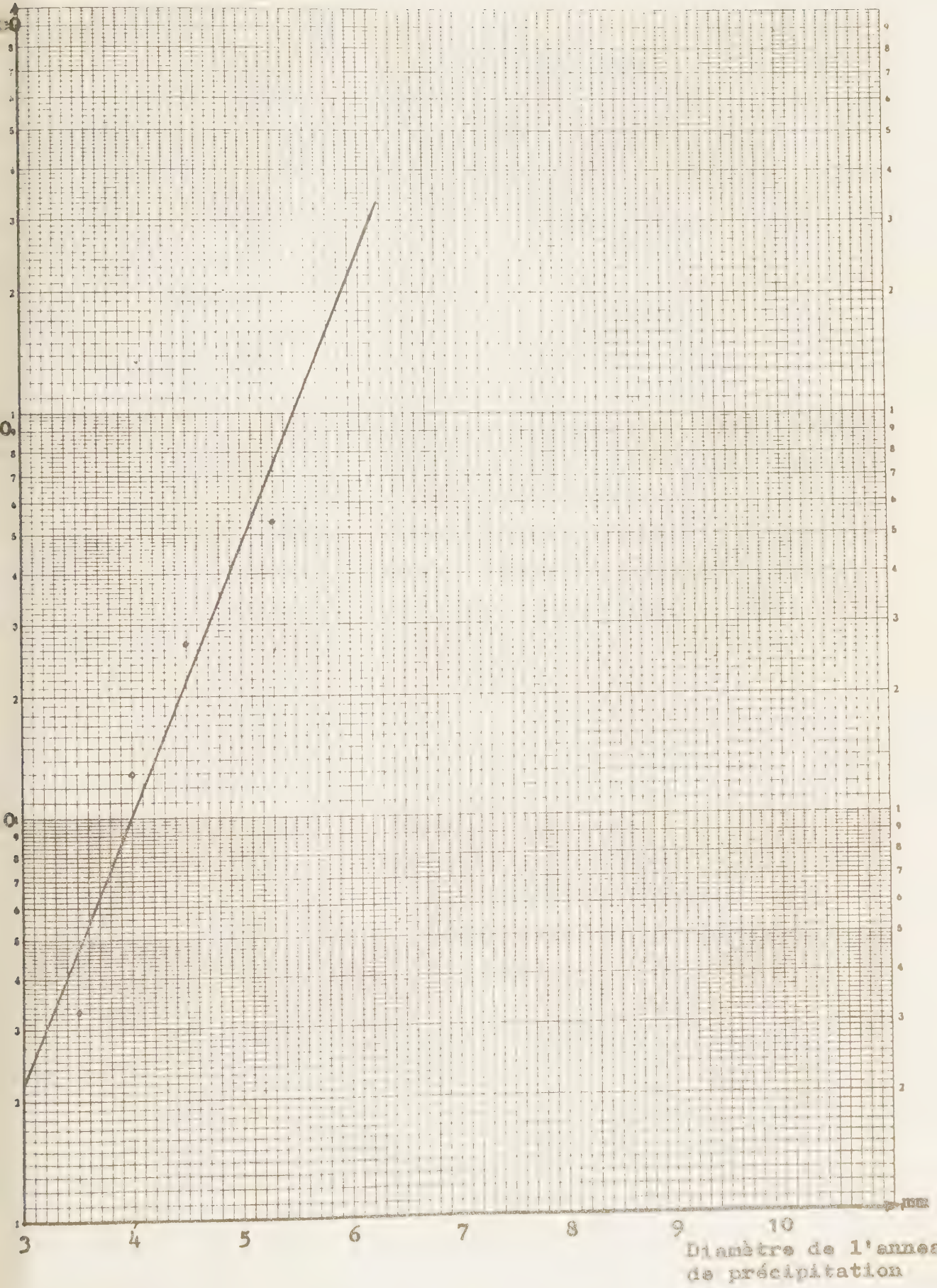
Réalisation des abaqués

L'utilisation d'un papier quadrillé à échelle semi-logarithmique est indispensable :

- en abscisse est porté le diamètre de l'anneau de précipitation des quatre sérums de référence, exprimé en millimètres,
- en ordonnée figurent les concentrations des quatre sérums étalons HYLAND,
- on trace alors la droite la mieux ajustée entre ces quatre points (droite de régression).

Notons que les diamètres obtenus pour les quatre sérums témoins dosés sur chaque immunoplate doivent concorder au 1/20ème de millimètre près avec la courbe de référence établie. La concentration des sérums à doser est ensuite déterminée en fonction de cette courbe de référence.

Concentration en mg/100 ml



VI 2. Notre matériel :

Nous avons bénéficié pour notre étude des examens cliniques réalisés dans le service de pathologie néo-natale du Docteur LE BOZEC au C.H.U. d'Amiens, sous la responsabilité du Docteur RISBOURG, ainsi que des examens pré et post-nataux réalisés dans le service de gynéco-obstétrique de Monsieur le Professeur VITSE, que nous tenons ici encore à remercier très vivement.

En ce qui concerne les prématurés, nous nous sommes trouvée confrontée à la difficulté de préciser avec rigueur l'âge gestationnel, aussi, nous sommes nous référée aux travaux de SAINT ANNE D'ARGASSIES (444) à propos de l'évaluation de la maturation neurologique, aux travaux de BATAGUA et LUBCHENCO quant à la confrontation poids et âge gestationnel et aux courbes qui en découlent, aux nombreux travaux tendant à définir l'âge gestationnel par des critères neurologiques rapportés par BRETT (80), FARR et collaborateurs (179-180), KOENIGSBERGER (285), ROBINSON (433), USHER et collaborateurs (525).

VI 3. Notre méthode :

Nous avons été amenée à étudier 108 dossiers dont 79 de prématurés tandis que les 29 autres concernaient des nouveaux-nés à terme.

Au niveau de chacune des observations nous nous sommes attachée, autant que faire se pouvait, à relever un certain nombre d'éléments de diagnostic que nous pouvons grouper de la façon suivante :

VI 3.1. Les critères concernant l'enfant dans la période néo-natale :

VI 3.1.1. Les uns définissent les caractéristiques somatiques à la naissance :

Sexe, poids de naissance, âge gestationnel (présumé, anthropométrique, neurologique), dysmaturité,

scores d'APGAR et de SILVERMAN, groupe sanguin et facteur Rhésus...

VI 3.1.2. Les autres évoquent les processus pathologiques ayant pu survenir dans la période post-natale immédiate :

- prélèvements à la naissance (pharyngé, gastrique, au cordon, écouvillonnage rectal),

- prélèvements motivés par l'extériorisation d'une pathologie néo-natale d'allure infectieuse : constatation d'une éventuelle modification du pH, de la glycémie, de la bilirubinémie...

VI 3.2. Les renseignements concernant l'anamnèse maternelle

Nous avons essentiellement noté l'âge, la parité, le groupe sanguin et le facteur Rhésus de la mère, les différents incidents mécaniques ou infectieux ayant pu survenir au cours de la grossesse.

Devant l'éclectisme des tableaux compilant les résultats réunis dans les 3 rubriques que nous venons de définir il ne nous paraît guère opportun de les rapporter ici intégralement.

Le tableau V rassemble les résultats quantitatifs des dosages des différentes immunoglobulines, respectivement IgM, IgA, IgG.

VI 4. Analyse de nos résultats

Celle-ci sera essentiellement statistique au niveau des distributions que nous avons relevées et nous ne développerons que les deux seuls cas d'infections intra-utérines patentées qu'il nous a été permis d'observer afin de tenter de ré-insérer ces deux cas dans notre analyse statistique.

Nous avons noté dans chacun des cas la date du prélèvement et les valeurs quantitatives d'IgM, IgA et IgG dans la mesure où celles-ci furent dosées. C'est ainsi que nous avons pu disposer de

108 dosages d'IgM

98 dosages d'IgA

69 dosages d'IgG.

N°	IgA	IgG	IgM	N°	IgA	IgG	IgM
51	0		27	76	0	780	3,3
52	0		13	77	0	560	7
53	0		6	78	0	560	27
54	0	580	5,1	79	0	560	13
55	0	620	9	80	3,7	860	9
56	0	740	9	81	0	860	9
57	0	1100	9	82	0	660	6,2
58	0		9	83	0	580	19
59	0	1300	19	84	11	760	32
60	0	1200	14	85	2,7	900	7,6
61	3,7	860	9	86	0	980	17
62	0	860	9	87	0	1200	10
63	0		11,5	88	0	800	9,6
64	0	560	12	89	0	660	8,8
65	0		38	90	0	800	8,6
66	0		15	91	2,9	1400	12
67			38	92	0	1300	7,6
68	0	640	5,1	93	2	620	3,8
69	0	640	5,1	94	1,7	840	3,8
70	1,9	1300	13	95	2,4	740	3,8
71	0	370	7	96	25	740	23
72	0	700	9	97		840	6,4
73	0		38	98	0	860	14
74	0		0	99	0	660	19
75	0	980	24	100	0	640	6,2

TABLEAU V

N°	IgA	IgG	IgM	N°	IgA	IgG	IgM
1	0	710	22	26	0	450	8,2
2	0	1600	9,2	27	0	640	42
3			11,5	28	0	980	24
4	3,8	860	9,2	29	0		15
5			20,3	30	0	1100	3,3
6	0		5,4	31	0		29
7			2,9	32			10
8	0		74	33	6,1		290
9			10	34	0	1400	16
10	0		10	35	0	1100	9,2
11			220	36	0	860	5,1
12	0		13	37			16
13	0		3,3	38	0	580	11,5
14	0		13	39	0	780	4
15	0	450	8,2	40	0		14
16	7,6	270	54	41	0		6,3
17	0	1100	21	42	0		0
18	0	460	6,8	43			10
19	0		6,1	44	0		92
20	0		4	45	3,8		390
21	0	1000	12	46	0		6,3
22	0	1000	11	47	0	1400	51
23	0	560	8,2	48	0	660	9,2
24	0		10	49	0	450	5,5
25			6,3	50	0		13

TABLEAU V (suite)

VI 4.1. Construction de l'histogramme témoignant de la distribution des IgM au niveau de notre échantillonnage :

Nous avons dans un premier temps construit cet histogramme en fonction de classes correspondant à des intervalles de $n \times 50$ en $(n + 1) 50$ mg/100ml afin de pouvoir superposer cette distribution à celle des IgG dans un même système de coordonnées cartésiennes (schéma n° 6).

La classe modale d'un tel histogramme rassemblant 101 prélèvements sur les 108 constituant notre échantillon, il nous est paru indispensable de ventiler le contenu de cette classe pléthorique au niveau d'une nouvelle représentation en fonction d'intervalles de $n \times 2$ en $(n + 1) 2$ mg/100ml, ce de 0 à 50 mg (schéma n° 7).

Dès lors nous pouvons affirmer que dans notre échantillon 20,4 % des enfants observés ont un taux d'IgM compris entre 8 et 10 mg/100ml.

Il est intéressant d'insérer nos résultats concernant la classe modale dans le cadre des conclusions auxquelles nous avons fait référence et que nous avons rassemblées dans les tableaux IV et IV bis (pages 89 à 91).

Nous devons rappeler ici que l'histogramme qui vient d'être défini est celui de notre population globale, nouveaux nés à terme et prématurés.

Nous pouvons lui superposer les descriptions respectives de l'échantillon des nouveaux-nés à terme et des prématurés.

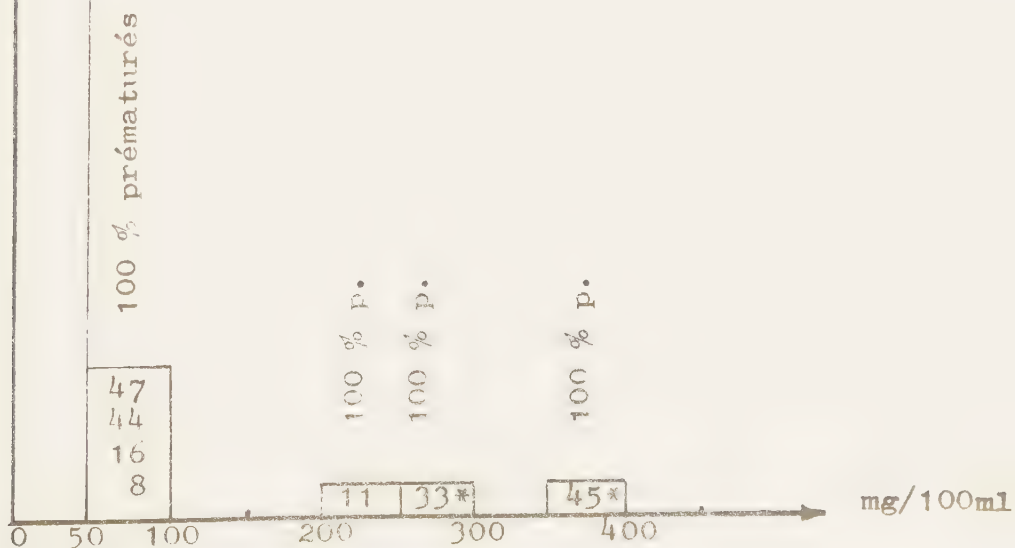
L'image obtenue montre que ces 3 histogrammes admettent la même et unique classe modale.

En fonction de cette classe modale commune, sachant que nous avons au niveau de notre échantillon moins de nouveaux-nés à terme ($N_2 = 29$, cas de $n^\circ \geq 80$) que de prématurés ($N_1 = 79$, cas de $n^\circ \leq 79$), nous pouvons, en fonction de l'histogramme représentatif de la dispersion des IgM au niveau de notre échantillon global, tirer les conclusions suivantes :

- puisque nous observons dans notre échantillon plus de nouveaux-nés à terme avant le mode qu'après celui-ci,

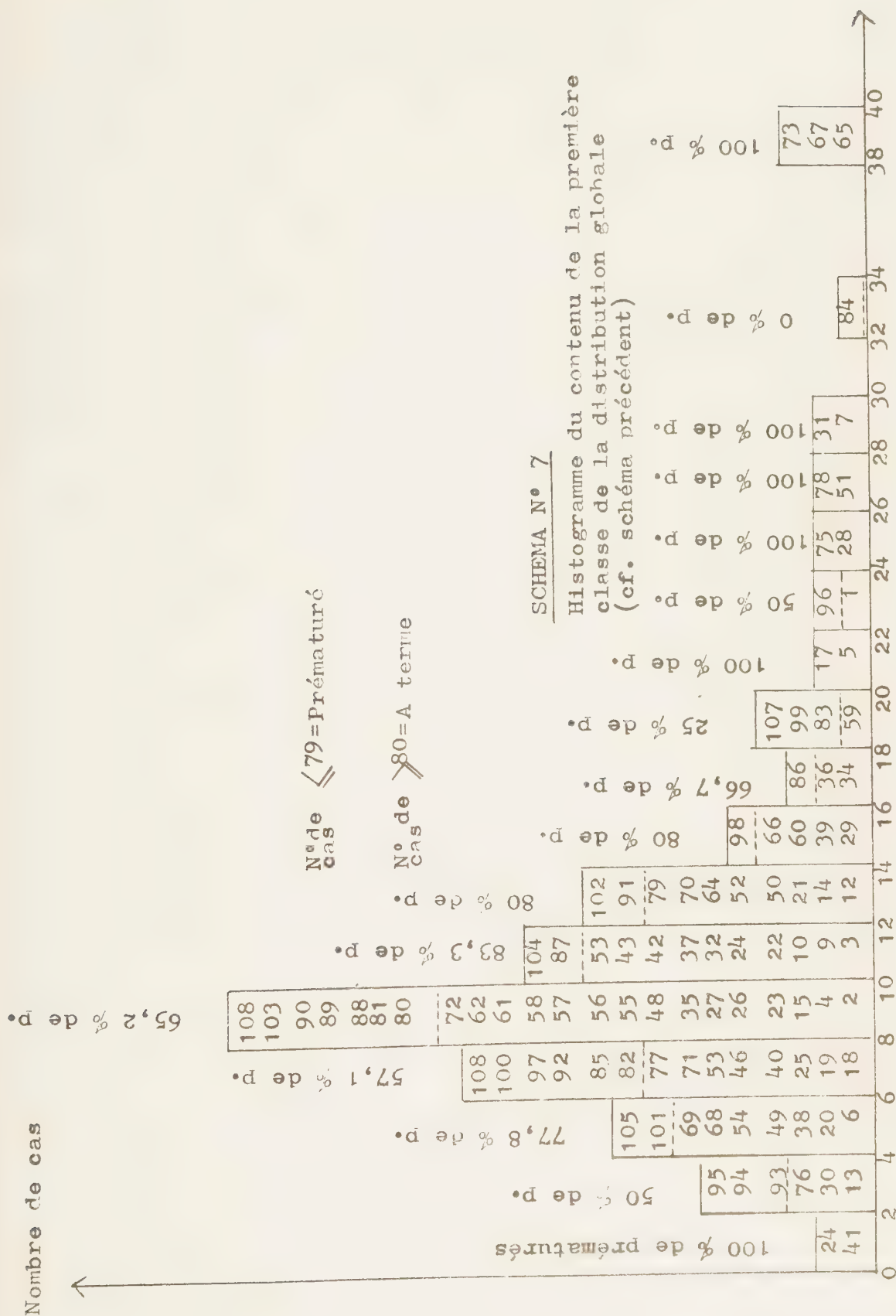
101 prélèvements sur 108
justifiant leur ventilation
au niveau d'un deuxième histogramme
(schéma n° 7 page suivante)

* : Enfant ayant présenté une maladie
cliniquement patente.



SCHEMA n° 6

Histogramme de la distribution des taux d'TCM rencontrés



cette affirmation serait d'autant plus vraie que le nombre N2 des nouveaux-nés à terme était identique à celui N1 des prématurés dans un autre échantillon.

Nous sommes donc amenée à affirmer que les nouveaux-nés à terme ont tendance de façon générale à avoir des taux d'IgM dits "normaux" plutôt inférieurs à l'intervalle 8-10 mg/100ml qui définit notre classe modale.

Par contre, le fait de constater sur le même histogramme la fréquence supérieure des prématurés après la classe modale qu'avant celle-ci ne saurait être confirmé dans un échantillon où le nombre des prématurés N1 serait égal à celui des nouveaux-nés à terme N2.

D'ailleurs, si les prématurés et les nouveaux-nés à terme se distribuent autour d'une même classe modale (8 à 10 mg/100ml), la proportion des prématurés dans cette classe n'est guère significativement différente de leur proportion au sein de notre échantillon puisque l'on observe :

65,2 % de prématurés dans la classe modale et
73,1 % de prématurés dans notre échantillon.

Enfin, l'analyse des anamnèses des cas rencontrés avant, dans ou après la classe modale ne permet pas d'affirmer l'existence d'éventuelles corrélations qualitatives ou quantitatives entre les taux observés et un quelconque de ces facteurs anamnestiques maternels (tableau VI).

- Tableau VI -

COMPARAISON DES ANAMNESES MATERNELLES
EN FONCTION DE LA CLASSE MODALE

1°- IgM avant le mode

N° des cas

24	:	0
41	:	Liquide amniotique un peu teinté
95	:	0
94	:	0
93	:	0
76	:	0
30	:	Rupture prématurée des membranes 2 jours avant : l'accouchement
13	:	0
105	:	0
101	:	Liquide amniotique méconial - terme dépassé de 18 J
69	:	0
68	:	Infection urinaire présumée
54	:	Infection urinaire → oligurie → anurie
49	:	0
38	:	Rupture des membranes 24 H avant l'accouchement
20	:	0
6	:	Rupture prématurée des membranes 8 jours avant : l'accouchement - liquide amniotique méconial fétide
108	:	0
100	:	0
97	:	Leucorrhée à trichomonas au cours des derniers mois : de grossesse - lochies malodorantes
92	:	Infection urinaire au cours des derniers mois de : grossesse - Hypertension artérielle en fin de gros- : sesse
85	:	Infection urinaire au cours des derniers mois de : grossesse
82	:	0

77	:	0
71	:	Liquide amniotique clair mais fétide
53	:	Décollement rétro-placentaire
46	:	0
40	:	0
25	:	0
19	:	Rupture des membranes 13 H avant l'accouchement
18	:	0

2°- La classe modale

108	:	0
103	:	Rupture prématurée des membranes
90	:	Rupture prématurée des membranes
89	:	Métrorragies pendant la grossesse
88	:	Quelques leucorrhées pendant la grossesse
81	:	0
80	:	0
72	:	Infection urinaire - rupture des membranes 16 H avant l'accouchement
62	:	0
61	:	Infection urinaire non traitée
58	:	0
57	:	0
56	:	Moelena I.U.
55	:	Liquide amniotique très foncé vert - placenta vert - Syndrome vasculo-rénal
48	:	Leucorrhées - albumine + oedème
35	:	Hypertension artérielle
27	:	Anamnèse non connue
26	:	0
23	:	Rupture prématurée des membranes
15	:	0
4	:	Liquide amniotique rose
2	:	Rupture des membranes 24 H avant l'accouchement

3°- Après le mode

104	:	Rupture précoce des membranes
87	:	0
63	:	0
43	:	Infection urinaire et biliaire pendant la grossesse - : rupture des membranes datant de 4 J - Liquide amnio- : tique malodorant
42	:	0
37	:	0
32	:	0
24	:	0
22	:	0
10	:	0
9	:	0
3	:	0
102	:	0
91	:	0
79	:	0
70	:	Pyélite
64	:	Rupture prématurée des membranes
52	:	0
50	:	Rupture prématurée des membranes
21	:	0
14	:	0
12	:	Rupture prématurée des membranes 5 jours avant : l'accouchement
98	:	0
66	:	0
60	:	0
39	:	0
29	:	0
85	:	Infection urinaire pendant les derniers mois de : la grossesse
36	:	Rupture prématurée des membranes 2 jours avant : l'accouchement

- 34 : Rupture prématurée des membranes 4 jours avant
: l'accouchement
- 107 : 0
- 99 : 0
- 83 : 0
- 59 : 0
- 17 : 0
- 5 : Un contage rubéoleux à 4 mois
- 96 : 0
- 1 : Rupture prématurée des membranes 24 H avant l'ac-
: couchement - liquide amniotique teinté
- 75 : Rupture de la poche des eaux à domicile
- 28 : Anamnèse non connue
- 78 : Anamnèse non connue
- 51 : Fissuration des membranes une semaine avant l'ac-
: couchement
- 31 : Toxémie gravidique
- 7 : Quelques petites hémorragies
- 84 : Rupture prématurée des membranes
- 73 : Toxémie gravidique - menace d'éclampsie
- 67 : 0
- 65 : 0
- 47 : 0
- 44 : Liquide amniotique foncé - imprégnation verdâtre
: du cordon
- 16 : 0
- 8 : Liquide amniotique méconial - toxémie gravidique
- 11 : Cordon d'aspect infecté
- ++ 33 : Toxoplasmose à 5 mois de grossesse, confirmée par
: sérologie et examen placentaire
- ++ 45 : Toxoplasmose - fissuration des membranes 2 jours
: avant l'accouchement.

VI 4.2. Analyse des éléments spécifiques de la période post-natale précoce ainsi que de l'anamnèse gravidique maternelle chez 19 des 98 enfants chez qui le taux d'IgA est différent de zéro

En effet, seuls ces 19 cas sur nos 98 dosages ont montré une présence d'IgA :

- 6 étaient des prématurés,
- 13 des nouveaux-nés à terme.

Il est à noter que le dosage des IgA a été réalisé chez les 29 nouveaux-nés à terme de notre échantillon et chez 69 des 79 prématurés.

Les éléments concernant ces enfants sont résumés dans les tableaux VII₁, VII₂, VII₃ et VII₄.

Il est intéressant de noter que les cas n° 33 et 45 correspondent aux deux seuls éléments de notre série chez qui il a été cliniquement et biologiquement prouvé l'existence d'une toxoplasmose congénitale. Nous pensons qu'il est important de signaler que si les taux d'IgM chez ces deux enfants étaient particulièrement élevés (290 mg pour le premier et 390 mg pour le second), ils ne présentent ni l'un ni l'autre les valeurs les plus élevées, respectivement 6,1 et 3,8 mg/100nl, pour ce qui est des différents taux d'IgA relevés dans les 19 cas précédemment définis.

En effet, si l'enfant n° 16 peut être considéré comme suspect d'infection lors du dosage des IgA (7,6 mg) nous pouvons constater paradoxalement des taux bien supérieurs de 11 mg chez l'enfant n° 84 et de 25 mg chez l'enfant n° 96 dont il apparaissait qu'ils étaient l'un et l'autre indemnes de toute infection congénitale ou acquise au moment du prélèvement.

Il est à noter par ailleurs qu'il ne semble pas exister de relation significative au niveau des 19 cas observés entre l'âge gestationnel et le taux d'IgA observé quand celui-ci est différent de 0. Il nous faut néanmoins reconnaître à ce sujet l'impossibilité où nous nous sommes trouvée de réaliser l'histogramme de la distribution des IgA quand elles sont présentes puisque ne disposant que de 19 résultats différents de zéro.

N°	Poids	Prélèvements naissance	Pathologie du nouveau-né (chronologiquement)	Anamnèse maternelle	Taux en mg/100ml
4	2,250 kg (préma)	Ph ⊖ G ⊖ C ⊖	- Hypoglycémie - Ictère - Diarrhée	- Liquide amniotique rosé - Un cotyledon modifié	3,8
16	1,880 kg (préma)	Ph ⊖ G ⊖ C ⊖ E.R. Citrobacter pyocyanique	- Splénomégalie - Pustules généralisées entourées d'érythème + splénomégalie - tuméfaction corps thyroïde exophtalmie T3 + T4 ↗	- T3 + T4 ↗	7,6
33	2,440 kg (préma)	G ⊕	- Splénomégalie - Anticorps antitoxoplasm. ⊕ 1/40e dans L.C.R. - sero Δ par I.F. ⊕ au 1/250e - sero Δ sur sang de cordon lyse ⊕ au 1/6000e Titre : 1200 U.I./ml - IgM antitoxoplasm. absentes : Calcifications crâniennes F.O.nl mais 1/2 revulsion des globes oculaires - Anémie - Ictère	- Toxoplasmose à 5 mois de grossesse confirmée par sérologie et par examen placentaire	6,1

N°	Poids	Prélevements : naissance	(chronologiquement)	Anamnèse maternelle	mg/100ml
45	2,250 kg (préma)	P ⊖ G ⊖ C ⊖ E.R: pseudomonas enterocoques	- Splénomégalie - Hémoculture : staphyloco- ques blancs - Radios pulmonaires : opacités Réticulo. Nod. Lobe sup. droit - Ictère + Hépatomégalie + Splénomégalie (taches rosées jambes) - Aggravation état respira. SILVERMAN → 4 + cyanose Radios : atelectasie - Sero Δ toxoplasm. ⊕ 1/450e - Radios crâne et F.O. nl	- Fissuration de la poche des eaux 2 J avant accouchement - sero Δ toxoplasm. 1/150e	3,8
61	2,730 kg (préma)	P ⊖ C : staphyloco- ques blancs	- Leucocytose : 21 000 - Ictère - Perte de Poids > 7 jours et déshydratation	- Infection urinaire non traitée - Buvant de la bière - Accouchement par la mère ---7 (antibiothérapie)	3,7
70	2,090 kg (préma)	P ⊖ G ⊖ C ⊖ E.R ⊖	- Hypoglycémie - Muguet - Episode diarrhéique	- Pyélite traitée	1,9

NOUVEAUX-NES AYANT DES IGA A LA NAISSANCE

TABEAU VII2

N°	Poids	naissance	(chronologiquement)	Anamnèse maternelle	mg/100ml
80	4,070 kg (à terme)		- Déséquilibre de flore en faveur KLEBSIELLES		3,7
84	3,220 kg (à terme)	Copro ⊖		- Rupture prématurée des membranes	11
85	3,450 kg (à terme)		- O ₂ + aspiration	- Infection urinaire pendant la grossesse (entérocoques)	2,7
91	3,600 kg (à terme)	Copro ⊖	- Aspiration + O ₂ - Ictère	- O ₂ thérapie	2,9
93	3,350 kg (à terme)	E.R ⊕ levures		- O ₂ thérapie	2
94	4,000 kg (à terme)		- pH : 7,44	- Rupture artificielle de la poche des eaux	1,7
95	3,300 kg (à terme)	E.R : ⊖			2,4

NOUVEAUX-NES AYANT DES IGA A LA NAISSANCE

N°	Poids	Prélèvements naissance	Pathologie du nouveau-né (chronologiquement)	Anamnèse maternelle	Taux en mg/100ml
96	post-mature			- Délivrance artificielle	25
102	4,310 kg (à terme)	E.R. ⊖	- O ₂ + aspiration	- Révision utérine	3,8
105	3,200 kg (à terme)	E.R. : ⊕ levures	- O ₂ + désobstruction	- Rupture artificielle de la poche des eaux	2
106	3,240 kg (à terme)	E.R. ⊕ Déséquilibre en faveur de gram +	- O ₂ + aspiration	- Infection urinaire pendant la grossesse - Rupture artificielle de la poche des eaux	2
107	3,240 kg (à terme)	E.R. ⊖	- O ₂ + désobstruction craniotabes	- Rupture spontanée de la poche des eaux	2,6

NOUVEAUX-NES AYANT DES IGA A LA NAISSANCE

TABEAU VII₄

VI 4.3. Investigations au niveau des IgG

Ici encore, notre premier pôle d'intérêt a résidé dans la figuration de l'histogramme témoignant de la répartition des taux de ces immunoglobulines (schéma n° 8).

VI 4.3.1. Les histogrammes

- une première représentation a été réalisée en fonction d'intervalles de $n \times 50$ en $(n + 1) 50$ ng/100ml.

Cette première représentation évoque une distribution bi-modale des valeurs autour des classes 550-600 ng/100ml et 800-850 ng/100ml.

- par contre, la représentation en fonction d'intervalles de $n \times 100$ en $(n + 1) 100$ ng/100ml ne laisse apparaître qu'une distribution uni-modale autour de la classe 800 à 900 ng/100ml.

- il en est de même d'une troisième représentation en fonction d'intervalles de $(n \times 100) + 50$ en $(n + 1) 100 + 50$ ng/100ml, d'aspect uni-modale elle-aussi mais dont la classe modale correspond à l'intervalle 550-650 ng/100ml.

Au total, il nous faut admettre l'existence d'une répartition bi-modale, qui, nous tenons à le souligner, peut ne pas apparaître si l'on se contente d'une seule représentation souvent arbitraire de l'histogramme des mesures.

La superposition des trois histogrammes que nous venons de définir associée à celui représentatif de la dispersion des taux d'IgM au niveau d'un même système de coordonnées cartésiennes est proposée au niveau de la figure n° 8. (et cf. fig.6) Au niveau de cette classe d'immunoglobulines, nos investigations devaient répondre à plusieurs objectifs. Tout d'abord :

VI 4.3.2. L'étude des éléments gravidiques mator-

nels : elle peut s'exprimer de la façon suivante (tableau VIII)

- de 250 à 550 ng/100ml soit avant la première classe modale dans aucun des 6 cas observés il n'existe d'antécédent pathologique gravidique,

e de cas

0 cas sur 6 avec antécédents maternels

7 cas sur 14 avec antécédents

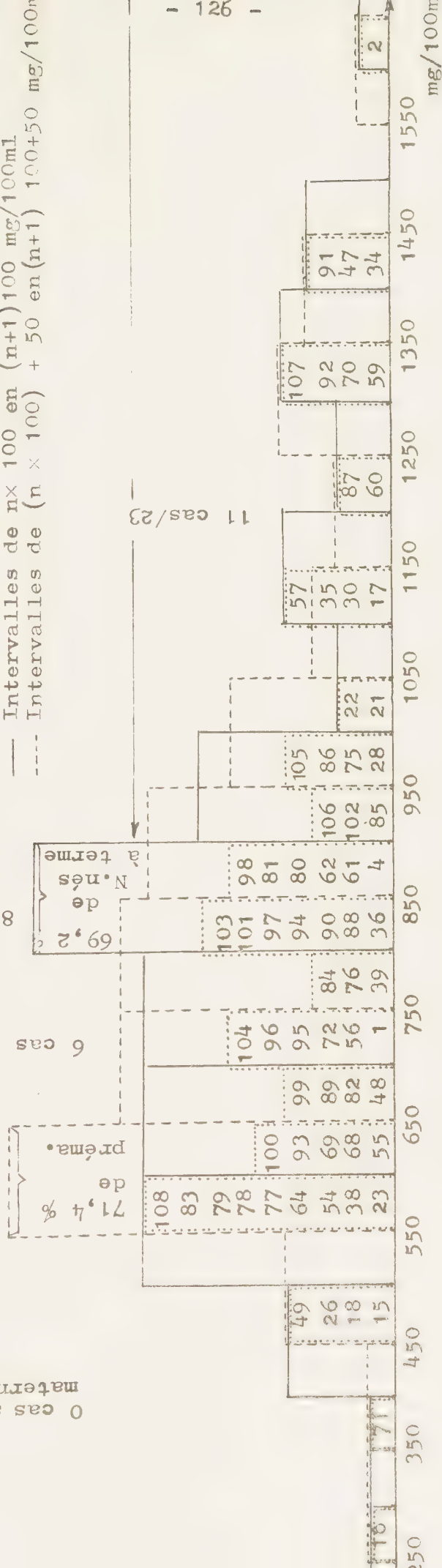
6 cas sur 13 avec antécédents

8 cas/13

Schéma n° 8

Superposition de trois histogrammes des taux d'IgG en fonction de trois types d'intervalles.

- Intervalles de $n \times 50$ en $(n+1) 50 \text{ mg}/100\text{ml}$
- Intervalles de $n \times 100$ en $(n+1) 100 \text{ mg}/100\text{ml}$
- Intervalles de $(n \times 100) + 50$ en $(n+1) 100+50 \text{ mg}/100\text{ml}$



- Tableau VIII -

COMPARAISON DES ANAMNESIS MATERNELLES

1°- IgG avant le node

N° des cas

16	:	0
71	:	Liquide amniotique clair (mais fétide)
49	:	0
26	:	0
18	:	0
15	:	0

2°- La classe modale

108	:	0
83	:	0
79	:	0
78	:	0
77	:	0
64	:	Rupture prématurée des membranes
54	:	Inflammation urinaire → oligurie → anurie
33	:	Toxoplasmose à 5 mois confirmée par sérologie par examen de placenta
23	:	Rupture prématurée des membranes
100	:	0
93	:	0
69	:	Malformations multiples
68	:	Infection urinaire probable
55	:	Liquide amniotique très foncé vert, placenta vert Syndrome vasculo-rénal fin grossesse

3°- Après le node

99	:	0
89	:	0
82	:	0
48	:	Infection vaginale
104	:	Rupture précoce des membranes

- 96 : 0
95 : 0
72 : Infection urinaire - rupture des membranes 16 H
: avant l'accouchement
56 : Moelona I.U.
1 : Liquide amniotique teinté - Rupture de la poche
: des eaux plus de 24 H avant l'accouchement
84 : Rupture prématurée des membranes
76 : 0
39 : 0
:
103 : Rupture prématurée des membranes
101 : Liquide amniotique néconial - terme dépassé de 18 J
97 : Leucorrhées à Trichomonas - lochies malodorantes
94 : 0
90 : Rupture prématurée des membranes
88 : Quelques leucorrhées
36 : Rupture prématurée des membranes 2 jours avant
: l'accouchement. Liquide amniotique bouillon sale,
: fétide
98 : 0
81 : 0
80 : 0
62 : 0
61 : Infection urinaire non traitée - accouchement à
: domicile
4 : Liquide amniotique rosé
:
106 : Infection urinaire pendant la grossesse
102 : 0
85 : Infection urinaire pendant les derniers mois de
: la grossesse
105 : 0
86 : 0
75 : Rupture de la poche des eaux à domicile
28 : 0

- 22 : Métrorragies au 6ème mois - toxémie gravidique -
: hémorragie avant l'accouchement
- 21 : Métrorragies au 6ème mois - toxémie gravidique
- 57 : 0
- 35 : Hypertension artérielle
- 30 : Rupture prématurée des membranes 2 jours avant
: l'accouchement
- 17 : 0
- 87 : 0
- 60 : 0
- 107 : 0
- 92 : Infection urinaire durant les derniers mois de
: grossesse
- 70 : Pyélite traitée (8 mois de grossesse)
- 59 : 0
- 91 : 0
- 47 : 0
- 34 : Rupture prématurée des membranes 4 jours avant
: l'accouchement
- 2 : Rupture prématurée des membranes > à 24 H avant
: l'accouchement

- dans la première classe modale (550 à 650 ng/100ml), entre les deux classes modales (660 à 800 ng/100ml), dans la seconde classe modale (800 à 900 ng/100ml), et au-delà de la seconde classe modale (taux supérieur à 900 ng/100ml) il existe respectivement 50 %, 46,2 %, 61,5 % et 47,8 % des cas pour lesquels on peut admettre l'existence d'antécédents maternels.

Nous pouvons constater le peu de différence entre ces différents pourcentages quelle que soit la classe considérée, ce qui nous interdit d'affirmer toute corrélation entre le taux d'IgG et une éventuelle infection intra-utérine au niveau de notre échantillon. Nous devons déplorer à ce sujet l'absence de dosage des IgG chez les sujets n° 33 et 45, seuls éléments de notre échantillon chez qui une infection congénitale fut cliniquement confirmée. Nous avons en un deuxième temps tenté d'appréhender le contenu de :

VI 4.3.3. La distribution des IgG en fonction du terme des enfants

Un raisonnement analogue à celui que nous avons appliqué au niveau des IgM, pour ce qui est du contenu des deux classes modales de la distribution des IgG, nous permet d'exprimer quelques conclusions :

- ainsi, au niveau de la première classe modale (taux compris entre 550 et 650 ng/100ml), il existe 71,4 % de prématurés. Or, au niveau des 69 taux d'IgG rapportés, nous disposons de 40 dossiers de prématurés (N_1), de 29 dossiers d'enfants à terme (N_2), (soit leur totalité au niveau de notre échantillon).

Au niveau de cette première classe modale, si notre échantillon avait compté autant d'enfants à terme que de prématurés, ces derniers n'auraient peut être pas été présents dans la proportion que nous venons de décrire, soit 71,4 %.

- par contre, si nous recensons le nombre d'enfants à terme dans la deuxième classe modale (taux d'IgG entre

800 et 900 mg/100ml), c'est-à-dire, les cas affectés d'un numéro ≥ 80 , ceux-ci représentent 69,2 % des individus de cette classe. Ici, la proportion enfants à terme / prématurés (= 29/40) dans notre échantillon est favorable à la conclusion suivante :

les nouveaux-nés à terme présentent plus fréquemment des taux d'IgG supérieurs à 800 mg que les prématurés quels que soient les antécédents infectieux maternels au cours de la gestation puisqu'un échantillon comprenant autant d'enfants à terme que de prématurés aurait bien entendu montré, au niveau d'une deuxième classe modale correspondant à un intervalle identique, plus de 69,2 % d'enfants à terme.

CONCLUSIONS

VII CONCLUSIONS

Au terme de cette étude, qui porte certes sur un nombre limité de cas et au niveau de laquelle le hasard a voulu que nous ne rencontrions que 2 cas d'infections cliniquement patentes, nous ne pouvons que nous interroger sur l'intérêt du dosage quantitatif des immunoglobulines que sont les IgM IgA et IgG pour le dépistage précoce des infections intra-utérines.

En effet, si dans les 2 cas patents, les taux d'IgM respectifs sont les plus élevés au niveau de la distribution des valeurs observées de ces immunoglobulines, nous nous devons de reconnaître que ce diagnostic immunologique n'a fait que confirmer au prix d'un dosage encore onéreux, une pathologie que la clinique et des épreuves simples telles que le séro-diagnostic permettaient déjà d'affirmer.

Par contre chez les mêmes sujets les taux d'IgA, rapportés à l'ensemble des 19 valeurs différentes de 0 observées dans notre série de dosages, ne sont pas suffisamment distincts de certaines d'entre elles pour permettre à eux seuls d'affirmer une infection congénitale.

En-dehors de ces 2 cas, la comparaison qualitative du contenu des différents secteurs des dispersions observées au niveau des trois séries de dosage, ne permet en aucun cas d'affirmer l'existence d'une quelconque liaison entre le taux d'IgM, d'IgA et d'IgG et des incidents infectieux gravidiques chez la mère, tout au plus ceux-ci ont été totalement absents dans les seuls 6 cas où le taux d'IgG était inférieur au mode le plus bas que nous avons décrit à la distribution de nos mesures.

Pour ce qui est de la participation de l'âge gestationnel, si celui-ci est sans impact sur le taux d'IgA, il ne nous est permis d'affirmer pour ce paramètre que les relations suivantes :

- prématurés et nouveaux-nés à terme se répartissent autour d'une classe modale identique correspondant à des

taux d'IgM compris entre 8 et 10 ng/100ml avec proportionnellement davantage d'enfants à terme présentant des taux d'IgM inférieurs à cette fourchette,

- tandis que la seule affirmation concernant les IgG et leur rapport avec l'âge gestationnel nous autorise à affirmer l'existence de taux essentiellement compris entre 800 et 900 ng/100ml chez les enfants nés à terme.

Certes il ne nous a pas été possible de disposer de prélèvements itérés lors de la période post-natale chez les enfants qui furent l'objet de ce travail, dosages qui nous auraient peut-être permis comme le fait remarquer ALFORD (9) de confirmer ou d'infirmer une éventuelle infestation microbienne intra-utérine asymptomatique à la naissance.

Par ailleurs, il nous faut reconnaître que nous n'avons aucunement tenu compte dans l'analyse de nos résultats, des autres facteurs pouvant intervenir dans la variabilité des taux d'immunoglobulines tels que le poids de naissance, les conditions d'environnement ou d'élevage (HAIDER), ou les facteurs socio-économiques, géographiques et écologiques qu'il nous était particulièrement difficile d'appréhender mais qui, nous le rappelons, ont déjà plus spécialement intéressé des auteurs tels qu'ALFORD en 1971 (9) au niveau de populations dont ils ont pu souligner le haut risque d'infection intra-utérine.

BIBLIOGRAPHIE

Nous tenons à prévenir le lecteur que ce travail ne fait pas appel à la totalité des références qui vont suivre. Elles ont été rassemblées dans le simple souci de permettre à quiconque voudrait approfondir le sujet, de trouver dans notre bibliographie un éventuel complément à une recherche personnelle.

1 - ADAMS J.M., KIMBALL A. C., ADAMS F.H.

"Early immunization against pertussis"

Amer. J. Dis. Child., 1947, 74, 10.

2 - ADAMSON C.A., LOFGREN S., MALINAS C.

"Antibodies in mothers and newborn infants"

Scand. J. clin. Lab. Invest., 1951, 3, 52-57.

3 - AGOSTINI A., C. VERGANI und R. STABILINI

"Immunochemische quantitative Bestimmung von Serum- β_{1A} - Globulin bei Gesunden und Kranken"

Z. Klin. Chem. u. Klin. Biochem. 6 (1968) 446-448.

4 - AIUTI F., UNGARI S., TURBESSI G. et SERPA G.B.

"Immunological aspects of congenital syphilis"

Helv. paedrat. Acta 1966, 21, 66.

5 - AKMAN H.A.

"Placental transmission of shigella antibodies"

Turk. J. Pediat., 1963, 5, 70-77.

6 - ALFORD C.A. Jr

"Studies on antibody in congenital rubella infectious

I. Physicochemical and immunologic investigations of rubella neutralizing antibody"

Am. J. Dis. Child. 1965, 110 : 455-463.

7 - ALFORD C.A. Jr

"Congenital rubella : model for chronic in utero infections in man"

Alabama J.M. Sc. 1966, 3 : 463-466.

II

8 - ALFORD C.A., Jr.

"Congenital rubella : review of virologic and serologic phenomena
occurring after maternal rubella in first trimester"

South. M. J. 1966, 59 : 745-748.

9 - ALFORD C.A. Jr

"Immunoglobulin determinations in the diagnosis of fetal infection"

Pediatr. Clin. N. Amer. 1971 18/1 (99-113).

10 - ALFORD C.A., BLANKENSHIP W.J., STRAUMFJORD J.V., CASSADY G.

"The diagnostic significance of IgM - globulin elevations in newborn
infants with chronic intrauterine infections"

Birth defects original articles, 1968, 4,5 New-York, National Foun-
dation.

11 - ALFORD C.A., FORT J.W., BLANKENSHIP W.J., CASSADY G. et BENTON J.W.

"Subclinical central nervous system disease of neonates : a prospec-
tive study of infants born with increased levels of IgM

J. Pediat. 1969, 75, 1167.

12 - ALFORD C.A. Jr, NEVA F.A., and WELLER T.H.

"Virologic and serologic studies on human products of conception
after maternal rubella"

New Eng. J. Med. 1964, 271 : 1275 - 1281.

13 - ALFORD C.A. Jr, NEVA F.A., and WELLER T.H.

"Retrospective diagnosis of rubella syndrome by virus isolation"

J. Pediat. 1965, 67 (5) : 983, Part 2

I4 - ALFORD C.A., POLT SS., CASSADY G.E.,

"Fluorescent treponemal antibody in the diagnosis of congenital syphilis"

J. Med., 1969, 280, 1086-1091.

I5 - ALFORD C.A., SCHAEFER J., BLANKENSHIP W.J., STRAUMFJORD J.V.,

"A correlative immunologic, microbiologic and clinical approach to the diagnosis of acute and chronic infections in newborn infants"

New England. J. Med., 1967, 277/9, 437-449

I6 - ALLANSMITH M.

"Development of immunity"

In FALKNER, F., ed. : Human Development. Philadelphia : W.B. Saunders, 1966, p 582

I7 - ALLANSMITH M., BUELL D.N., STANFORD B.A.

"The relationship of gamma 1A globulin and reagin in cord sera"

J. allergy, 1964, 35, 339-345

I8 - ALLANSMITH M., B. Mc CLELLAN, and B. BUTTERWORTH

"Stability of human immunoglobulin levels"

Proc, Soc, exp, Med., 1967, 125, 404-407

I9 - ALLANSMITH M., Mc CUELLAN E.H., BUTTERWORTH M. and MALLONEY J.R.

"Le développement des immunoglobulines chez l'homme"

J. Pédiatries, 1968, 72, 2, pp 276-290

20 - ALLANSMITH M., MOLONEY J., WYNER B.

"Change in immunoglobulin levels in the same babies from birth to age 6 months"

Fed. Proc., 1966, 25, part I, 449

21 - ALTMEIER W.A., SMITH R.T.

"Immunologic aspects of resistance in early life"

Pediat. Clin. N. Amer., 1965, 12, 663-686

22 - ALSTATT L.B.

"Transplacental hyponatremia in the newborn infants"

J. Pediat., 1965, 66, 985

23 - AMEROISE - THOMAS P.

"L'immunofluorescence dans le diagnostic direct et indirect des parasitoses : application à la toxoplasmose"

Thèse (Med.), Lyon, 1963

24 - AMER J., OTT E., IBBOTT F.A., O'BRIEN D., KEMPE C.H.

"The effects of monthly gammaglobulin administration on morbidity and mortality from infection in premature infants during the first year of life"

Pediatrics, 1963, 32, 4-9

25 - ANDERSEN B.R.

"Gamma -A cold agglutinin : Importance of disulfide bonds in activity and structure"

Science 1966, 154, 281

26 - ANDERSON S.G., HAMILTON J.

"The epidemiology of primary herpes simplex infection"

Med. J. Aust., 1949, 1, 308-311

27 - ANGEVINE C.D., ANDERSEN B.R. and BARNETT E.V.

"A cold agglutinin of the IgA class"

J. Immunol., 1966, 96, 578

28 - ALTMANN A.J. and HONG R.

"Selective IgA deficiency and autoimmunity

Clin. Exp. immunol. 1970, 7/6, (833-838)

29 - APPELIA E. and EIN D.

"Two types of lambda polypeptide chains in human immunoglobulin
based on an amino acid substitution at position 190"

Proc Nat Acad. Sci USA 57, 1967, 1449-1454

30 - ARNON H., SALZBERGER M., OLITZKI A.L.

"The appearance of antibacterial antibodies in human sera"

Pediatrics, 1959, 23, 86-91

31 - ASOFSKY R., TRNKA Z., THORBECKE C.C.

"Serum protein synthesis by embryonic and neonatal chicks

Proc. Soc. exp. Biol. med., 1962, III, 497-499

32 - AUGUSTIN R.

"Fundamental aspects of single versus double diffusion methods for
immunological assays"

Int. Arch. Allergy II, 1957, 153-169

33 - AYCOCK W.L.

"The frequency of poliomyelitis in pregnancy"

New Engl. J. Med., 1941, 225, 405

34 - AYCOCK W.L., KRAMER S.D.

"Immunity to poliomyelitis in mothers and newborn as shown by
neutralization test"

J. exp. Med., 1930, 52, 457-464

35 - RICHMANN R.

"Studies on serum δ A globulin level, III Frequency of a δ A globulinemia"

Scand. J. clin. Lab. Invest. 1965, 17, 316

36 - RACK HAUSZ R.

"Immunodiffusion und Immunelektrophorese"

VEB Gustav Fischer, Verlag, Jena 1967

36 bis - BALSANO V. CORSO D.

"Ricerche sul titolo antistoptolisinico sulla proteina reattiva e sul comportamento delle proteine sieriche nell'eta neonatale"

Clin. pediat. (Bologna) 1961, 43, 858-875

37 - BAIATER F.

"Quelques notions immunologiques en néonatalogie"

Médecine et Hygiène, 8 mars 1967, n° 770, pp 233-234

38 - BANGHAM D.R.

"The transmission of homologous serum proteins to the fetus and to the amniotic fluid in the rhesus monkey"

J. Physiol. (Lond.), 1960, 153, 265

39 - BANGHAM D.R.

"The exchange of serum proteins between mother and foetus in the rhesus monkey"

Proc. roy. Soc. Med., 1961, 54, 993-996

VII

40 - BAIR M., GLENNY A.T., RANDALL K.J.

"Concentration of diphtheria antitoxin in cord blood and rate of loss in babies"

Lancet, 1949, 2, 324-327

41 - BAIR M., GLENNY A.T., RANDALL K.J.

"Diphtheria immunisation in young babies : a study of some factors involved"

Lancet, 1950, I, 6-9

42 - BARRET C.D., Mc LEAN I.W., MOLNER J.G., TIMM E.A., WEISS C.F.

"Multiple antigen immunization of infants against poliomyelitis, diphtheria, pertussis and tetanus : evaluation of antibody response in infants one day old to seven months age at start of inoculations"

Pediatrics, 1962, 30, 720

43 - BARTH W.F., WOCHNER R.D., WALDMANN T.A. and FAHEY J.L.

"Metabolism of human gamma macroglobulins"

J. Clin. Investigation, 1964, 43, 1036-1048

44 - BATTAGUA F.C. and LUCIENCO L.O.

"A practical classification of newborn infants by weight and gestational age"

J. Pediat. 1967, 71, 159

45 - BATTY I. et al.

"Selection of antitoxins by foetal membranes of rabbits"

Proc. roy. Soc. Med., 1954, 142, 452

46 - BAUMGARTNER L.

"Relationship of age to immunological reactions"

Yale J. Biol. Med., 1934, 6, 403-434

47 - BECKER W.

"Determination of antisera titers using the single radial immunodiffusion method"

Immunochimistry, 1969, 6 : 539

48 - BECKER W., W. RAPP, H.G. SCHWICK and K. STORIKO

"Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation"

Z. Klin. Chem. u. Klin. Biochem. 1968, 6, 113-122

49 - BECLERE, CHAMBON , MENARD, COULOMB

"Transmission intra-uterine de l'immunité vaccinale et du pouvoir antivirulent du serum"

C.R. Acad. Sci. (Paris) 1899, 129, 235-237

50 - BEHM C.

"Über intrauterine vaccination über Schutzpockenimpfung Schwangerer und Nengeborener"

Z. Geburtsh, Gynäk, 1882, 8, 1-17

51 - BELLANTI J.A.

"Role of local gamma A immunoglobulin in immunity"

Amer. J. Dis. Child., 1968, 115, 239

- 52 - BELLANTI J.A., ARTENSTEIN M.S., OLSON L.C., BUESCHER E.L., LUHRS C.E.
and MILSTEAD K.L.

"Congenital rubella, clinocopathologic, virologic and immunologic
studios"

Amer. J. Dis. Child., 1965, 110, 464-472

- 53 - BELLANTI J.A., EITZMAN D.V., SMITH R.T.

"Sequence of antibody compovent appearence in newborn rabbits"

Fed. Proc., 1962, 21,30

- 54 - BELLANTI J.A., EITZMAN D.V., ROBBINS J.B., SMITH R.T.

"The developement of the immune response : studies of the agglutinine
response to salmonella flagellar antigens in the newborn rabbit"

- 55 - BENEX J.

"L'aspect actuel de l'immunité dans les affections à plasmodium"

Biol.med., 1966, 55, 285-323

- 56 - BENIRSCHKE K., and PENDLETON M.E.

"Coxsachie virus infection. An important complication of pregnancy"

Obstet. and gynec., 1958, 12, 305

- 57 - BERG T., and JOHANSSON S.G.O.

"A case of thymic alymphoplasia with synthesis of IgM globulin"

Acta Paediat. Scand., 1967, 56 : 430

- 58 - BERG T. and NILSSON B.A.

"The fetal developement of levels of IgG and IgM"

Acta Paediat. Scand. 1969, 58, 577-583

59 - BERGER M., NOVICK O.

"Antibody transfer from mother to foetus"

Gebursth, Gynäk., 1964, 17,30

60 - BIRD T., GARDNER P.S.

"Disseminated herpes simplex in the newborn"

Brit. med. J., 1959, 58, 993-996

61 - BISHOP D.W., GUMP D.

"Production of circulating antibody against defined antigen (B.C.G.)
by neonatal guinea pig"

Soc. exp. Biol. (N.Y.), 1961, 106, 24-26

62 - BLACK M.M., SPEER F.D.

"Lymph node reactivity II. Fetal lymph nodes"

Blood, 1959, 14, 848-855

63 - BLANC W.A.

"Amniotic and neonatal infection : Rapid cytologic diagnosis of
500 autopsies and 600 placentas"

Gynaecologia (Basel), 1953, 136 , 101

64 - BLANC W.A.

"The role of amniotic infection syndrome in perinatal pathology"

Bull. Sloane Hosp. Wom. N.Y., 1957, 3, 79

65 - BLOCH K.J. et al

"Properties of guinea pig 7S antibodies. VI. Transmission of
antibodies from maternal to fetal circulation"

Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 1963, 114, 79-82

66 - BOORMAN K.E., DODD B.E., GUNTHER M.A.

"A consideration of colostrum and milk as sources of antibodies
which may be transferred to the newborn baby"

Arch. Dis. Child., 1958, 33, 24-29

67 - BORRONE C., CERRUTI P.

"Immunoelectrophoretic study of the serum proteins in the premature
and full-term infants"

Pediat., 1960, 12, 1413-1417

68 - BOUE A.

"Les viroses prénatales. La rubéole congénitale"

Rev. Prat. (Paris), 1966, 16, 2311-2318

69 - BRADFORD W.L., DAY E., MARTIN F.

"Humoral antibody formation in infants aged one to three months
infected with a triple (diphtheria-tetanus-pertussis) alum precipi-
tated antigen"

Pediatrics, 1949, 4, 711

70 - BRAMBELL F.W.R.

"The passive immunity of the young mammal"

Biol. Rev., 1958, 33, 488-531

71 - BRAMBELL F.W.R.

"The transmission of immunity from mother to young and the
catabolism of immunoglobulins"

Lancet, 1966, 2, 1087

72 - BRAMBELL F.W.R., HALLIDAY R., BRIERLEY J., HEMMINGS W.A.

"Transference of passive immunity from mother to young"

Lancet, 1954, I, 964-965

73 - BRAMBELL F.W.R., HALLIDAY R.

"The route by which passive immunity is transferred from mother to foetus in the rat"

Proc. roy. Soc. belg., 1956, 145, 170

74 - BRAMBELL F.W.R., HEMMINGS W.A., HENDERSON M., ROWLANDS W.T.

"The selective admission of antibodies to the foetus by the yolk sac splenchnopleur in rabbits"

Proc. roy. Soc. belg., 1950, 137, 239

75 - BRAMBELL F.W.R., HEMMINGS W.A., HENDERSON M.

"Antibodies and embryos"

Athlone Press, London, 1951

76 - BRAMBELL F.W.R.

"Transport of proteins across the fetal membranes"

Cold. Spr. Harb . Symp. quant. Biol., 1954, 19, 93 ou 71-81

77 - BRANDTZAEG P., FJELLANGER I. et GJERULDSSEN S.T.

"Immunoglobulin M : local synthesis and selective secretions in patients with immunoglobulin A deficiency"

Science 1968, 160, 789

78 - BRASHER G.W., HARTLEY T.F.

"Quantitation of IgA and IgM in umbilical cord serum of normal newborn infants"

J. Pediat., U.S.A., 1969, 74, 5, 784-788

79 - BRAUN H.J.

"Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline"

Therapiewoche, 1967, 47 , 1926

80 - BRETT E.M.

"The estimation of foetal maturity by the neurological examination of the neonate"

Clinics in Developmental Medicine, 1965, 19, 105

81 - BROWN G.C., CARROLL C.J.

"Antibody response of pregnant woman to poliomyelitis vaccine and passive transfer to infants"

J. immunol., 1958, 81, 389

82 - BROWN G.C., VOLK V.K., GOTTSCHALL R.Y., KENDRICK P.L., ANDERSON H.D.

"Responses of infants to D.T.P-P vaccine used in nine infections schedules"

Public Health Reports, 1964, 79, 585

83 - BRIDGES R.A., CONDIE R.M., ZAK S.J. and GOOD R.A.

"The morphologic basis of antibody formation development during the neonatal period"

Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 1959, 153, 331-357

84 - BRODY N.I., WALKER J.G., SISKIND G.W.

"Studies of the control of antibody synthesis. Interaction of antigenic competition and suppression of antibody formation by passive antibody on the immune response"

J. exp. Med., 1967, 126, 81-91

85 - BROMAN B.

"Role of human milk in transmission of antibodies"

Acta Paediat. (Basel), supp, 77, 57

86 - BRONNENSTAM R., NILSSON S.B.

"Gammaglobulin groups (Gn) of mothers and their newborn infants"

Vox. Sang. (Basel), 1957, 2, 316

87 - BRUCE - CHWATT L.J.

"Congenital transmission of immunity in malaria (Symposium of the British Society of Immunology)"

1963, 89-108, Blackwell, Oxford

88 - BRUCE - CHWATT L.J., GIBSON F.D.

"Transplacental passage of P. Berghei and passive transfer of immunity in rats and mice"

Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 1956, 50, 47

89 - BRUTON O.C.

"Agammaglobulinemia"

Pediatrics, 1952, 9, 722

90 - BRZEZINSKI A., SADOVSKYE ; SHAFRIR E.

"Electrophoretic distribution of proteins in amniotic fluid and in maternal and fetal serum"

Amer. J. Obstet. Gynec., 1961, 82, 800-803

91 - BUCKLEY R.H., DEES S.C., and O'FALLAN W.M.

"Serum immunoglobulins. I. Levels in normal children and uncomplicated childhood allergy"

Pediatrics, 1968, 41 : 600

92 - BUCKLEY R.H., DEES S.C, and O'FALLAN W.M.

"Serum immunoglobulins. II. Levels in children subject to recurrent infection"

Pediatrics, 1968 July, Vol 42, n°1, 50-60

93 - BUCKLEY R.H., and DEES S.C.

"Serum immunoglobulins. III. Abnormalities associated with chronic urticaria in children"

J. Allerg., 1967, 40, 294

94 - BUCKLEY R.H., YOUNGER J.B, BRUMLEY G.W.

"Evaluation of serum immunoglobulin concentrations in the perinatal period by use of standardized method of measurement"

J. Pediat., 1969, 75, 1143-1148

95 - BUDDING G.H.

"Studies of the natural history of herpes simplex infections"

Pediatrics, 1953, 11, 595-610

96 - BUFFE D., BURTIN P.

"Formation des immunoglobulines chez le fœtus et le jeune enfant"

Ann. Inst. Pasteur, 1967, 112, 468-475

97 - BURNET F.M.

"Immunity as an aspect of general biology"

"Mechanism of antibody formation"

New York, Academic Press, 1960, 15-24

98 - BURNET F.M.

"The mechanism of immunity"

Science, 1961, 204, 58-67

99 - BURNET F.M.

"Immunological recognition of self"

Aust. J. Biol. Sci., 1961, 23, 247-253

100 - BURNET F.M.

"Immunological recognition of self"

Science, 1961, 133, 307

101 - BURNET F.M., FENNER F.

"The production of antibodies"

London 1949

102 - BURTIN P.

"Données actuelles sur les immunoglobulines"

Rev. Frse d'Allergie, 1969, 9/4, 211-218

103 - BUTLER N.

"Séminaire sur le calendrier des vaccinations"

Masson Ed., 1960, p 56

104 - BUTLER N.R., and ALBERMANN E.D.

"Perinatal problems : the Second report of the 1958 british perinatal mortality survey"

1969 - Livingstone, Edinburgh

105 - BUTLER N.R., DUDGEON J.A., HAYES K., PECKHAM C.S. and WYBAR K.

"Persistence of rubella antibody with and without embryopathy : follow-up study of children exposed to maternal rubella"

Brit. M. J., 1965, 2, 1027-1029

IO6 - CAENEN G.

"Les Immunoglobulines sécrétoires de type IgA. Essai de mise au point bibliographique"

Thèse Doc. Med. Amiens 1972

IO7 - CALMETTE A.

"Tuberkullinallergie und Tuberkuloseimmunität"

Z. Tuberk. 1929, 53, 193-198

IO8 - CATTELAINE C., FARRIAUX J.P., GOOR M. et al.

"Les immunoglobulines IgA et IgM dans le sang du cordon. Essai d'interprétation à propos de 500 cas"

Semaine des Hôpitaux. Paris 1971, 47/II (216-223)

IO9 - CAWLEW L.P., EBERHARDT L., and SCHNEIDER D.

"Simplified gel electrophoresis II. Application of immunoelectrophoresis"

J. Lab. Clin. Med. 1965, 65, 342-354

II0 - CAZAL P.

"Les bases cytologiques de l'immunité"

J. Med. Montpellier, 1966, I, 165-174

III - CAZAL P.

"La cytologie immunitaire"

Actes du VI^e Congrès National de Transfusion sanguine, Tours, 22-26 Juin 1966, p 17-30

XVIII

II2 - CHANDOR S., ALLANSMITH M. and WYMER B.

"Ring diameter method for the estimation of the serum immunoglobulin levels"

Fed. Proc. 1965, 24, 502

II3 - CHERRY J.D., and JAHN C.L.

"Virologic studies of exanthems

J. Pediat. 1966, 68, 204-214

II4 - CHERRY J.D., SORIANO F. and JAHN C.L.

"Clinical, epidemiologic, urologic, and serologic search for perinatal infection"

Presented at meeting of Society for Pediatric Research, Atlantic City, Jersey, April 29 and 30, 1966

II5 - CHESSUM B.S.

"Examination of sera for toxoplasmosis antibody using immunofluorescence"

J. Med. Lab. Technol. G.B., 1970, 27, 49-54

II6 - CHRISTI A.U.

"Diagnosis of syphilis in newborn infants"

Amer. J. Dis. Child. 1938, 55, 979-989

II7 - CLAMAN H.N., HARTLEY T.F., and MERRILL D.

"H ypogammaglobulinemia primary and secondary"

J. Allerg., 1966, 38, 215

II8 - CLAMAN H.P., and MERRILL D.

"Quantitative measurement of human gamma -2, beta - 2A and beta - 2M serum immunoglobulins"

J. Lab. Clin. Med., 1964, 64, 685-693

II9 - COFFEY V.P. and JESSOP W.J.E.

"Maternal influenza and congenital deformities. A prospective study"

Lancet 1959, 2, 935

I20 - et "A follow-up study"

Ibid., 1963, I, 748

I2I - COHEN S.G.

"Placental transmission of antibodies and serum gammaglobulines"

J. infect. Dis., 1950, 87, 291

I22 - COHEN P., SCADRON S.J.

"Placental transmission of protective antibodies against Whooping cough by inoculation of the pregnant mother"

J. Amer. med. Ass., 1943, I2I - 656 - 662

I23 - COHEN S.H., DUCHARME C.P., CARPENTIER C.A., DEIBEL R.

"Rubella antibody in IgG and IgM immunoglobulins detected by immunofluorescence"

J. Lab. Clin. Med., U.S.A., 1968, 72, 5, 760-765

I24 - COHEN S. and MILSTEIN C.

"Structure and biological properties of immunoglobulins - Advances"

Immun, 1967, 7, 1-39

I25 - COHN E.J., LUETSCHER Jr J.A., ONCLEY J.L., ARMSTRONG S.H. and
DAVIS B.O.

"Preparation and properties of serum and plasma proteins III.
Size and charge of proteins separating upon equilibration across
membranes with ethanol - water mixture of controlled pH, ionic
strength, and temperature"

J. Amer. Chem. Soc., 1940, 62 : 3396

I26 - COLLINS-WILLIAMS C., TOFT B., GENEROSO L., MOSCARELLO M.

"Quantitative immunoglobulin levels (IgG, IgA et IgM) in children,
determined by the Hyland immunoplate technique"

The canadian Medical Association Journal, 1967, 96, 1510

I27 - COLLINS-WILLIAMS C., TKACHYK S.K., TOFT B. and MOSCARELLO M.

"Quantitative immunoglobulin levels in children"

Int. Arch. Allergy, 1967, 31, 94

I28 - CONNON A.F.

"Immunoglobulin levels for maternal and foetal serum, amniotic
fluid and foetal gastric juice in normal pregnancy"

Aust. J. exp. biol. med. sci., 1970, 48/6, (691-693)

I29 - COOKE J.V.

"The transmission of complement fixing substances from mother
to child"

Amer. Rev. Tuber., 1922, 61, 127

I30 - COOPER L.Z., CHANDOR S.B., OCKERSE A.B., FEINSTEIN D., and
KRUGMAN S.

"Immunological consequences of congenital rubella"

Presented at the 37th meeting of the Society for Pediatric
Research, Atlantic City, N. J., April 1967

I31 - COOPER L.Z., MATTERS B.

"Experience with a modified rubella hemagglutination inhibition
antibody test"

J. Amer. med. Ass., 1969, 207, 89-93

I32 - COUVREUR J. and DESMONTS G.

"Congenital and maternal toxoplasmosis. A review of 300 congenital cases"

Develop. Med. Child. Neurol., 1962, 4, 519-530

I33 - CRABBE P.A. and HEREMANS J.F.

"Genetics of IgA deficiency"

Proc. Protides biol. Fluids, 1969, 17, 91

I34 - CRAMBLETT H.G.

"Patterns of transplacental transfer of neutralizing antibodies
against ECHO virus types 1, 2, 8, 11 and 20"

Amer. J. Hyg., 1961, 73, 90-95

I35 - GREYSSEL D.

"Structure et métabolisme des gammaglobulines"

Med. inf., 1967, 7, 527

I36 - CROWLE A.J.

"Immunodiffusion"

New York, 1961, Academic Press, Inc

I37 - CRUIKSHANK J.N.

"Maternal syphilis as a cause of death of the foetus and of the newborn child"

London, Medical Research Council, Special report, ser n° 82,
1924, 20

I38 - CURL. C.W.

"Immunoglobulin levels in amniotic fluid"

Amer. J. Obst. Gynec. 1971, 109/3 (408-410)

I39 - DANCIS J., OSBORN J.J., JULIA J.F.

"Studies of the immunology of the newborn infant. I. Age and antibody production"

Pediatrics, 1952, 9, 736

I40 - DANCIS J., OSBORN J.J., KUNZ H.W.

"Studies of immunology of the newborn infant. IV. Antibody formation in the premature infant"

Pediatrics, 1953, 12, 151-157

I41 - DANCIS J., KUNZ H.W.

"Studies of the immunology of the newborn infant. VI. Bacteriostatic and complement activity of the serum"

Pediatrics, 1954, 13, 339-345

I42 - DANCIS J., BRAVERMAN N., KATCHEN B.

"The synthesis of serum proteins by human placenta"

Amer. J. Dis. child., 1955, 90, 558-559

I43 - DANCIS J., BRAVERMAN N., LIND J.

"Plasma protein synthesis in the human foetus and placenta"

J. clin. Invest., 1957, 36, 393-404

I44 - DANCIS J. et al

"Placenta transfer of proteins in human gestation"

Amer. J. Obstet. Gynec., 1961, 82, 167-171

I45 - DANCIS J., SAMUELS B.D., DOUGLASS G.W.

"Immunological competence of placenta"

Science, 1962, 136, 382-383

I46 - DEBRE R., LELONG M.

"Transmission des anticorps tuberculeux de la mère à l'enfant.

Réactivation par le placenta"

C.R. Soc. Biol. (Paris), 1924, 91, 1383-1384

I47 - DE CROUSAZ H., ROWE D.S. et GAUTIER E.

"Comportement des globulines immunes dans la période néonatale.

Leur valeur diagnostique dans les infections"

Rev. med. Suisse rom., 1968, 58, 501

I47 bis - DE CROUSAZ-BAILLOD H.

"Recherche de foetopathies par le dosage d'IgM et d'IgA chez
les nouveaux-nés"

Helv. Paed. Acta., 1971, 26/3, 244-255

I48 - DE MURALT G., ROULET D.L.A.

"Etude immunologique des protéines sériques fœtales humaines"

Helv. Paediat. Acta., 1961, 16, 517

I49 - DE MURALT G., GUGLIER E., ROULET D.L.A.

"Le passage des globulines immunes de la mère à l'enfant"

Bull. schweiz. Akad. med. W. ss, 1961, 17, 245

I50 - DERRINGTON M.H., and SOOTHILL J.F.

"An immunochemical study of the proteins of amniotic fluid and of maternal and foetal serum"

J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp., 1961, 68, 755

I51 - DESAI R.G., GREGER W.P.

"Maternal fetal passage of leukocytes and platelets in man"

Blood, 1963, 21, 665

I52 - DESMONTS G.

"Diagnostic sérologique de la toxoplasmose"

Path. et Biol., 1960, 8, 109-125

I53 - DIETEL V., LOHMANN D.

"Die Entwicklung der Serumweissskörper bei Frühgeborenen"

Z. Kinderheilk, 1960, 84, 560-564

I54 - D'INZILLO G., TAGLIERI G.

"Considerazioni intorno alla trasmissione materno-fetale degli anticorpi antibatterici, antitossinici ed antivirali"

Arch. ital. Sci. med. trop., 1964, 45, 219-234

I55 - DIXON F.J. and al

"Half life of homologous gamma globulins (antibody) in several species"

J. exp. Med., 1952, 96, 313

I56 - DIXON F.J., JACOT GUILLARMOUD H., Mc CONAHEY P.J.

"The effect of passively administered antibody on antibody synthesis"

J. exp. Med., 1967, 125, 1119-1135

I57 - DIXON W.J., and MASSEY F.R. Jr

"Introduction to statistical analysis ed. 2"

New-York : Mc GRAW-HILL Book Co., 1957

I58 - DOLEZEL J. and BIENENSTOCK J.

" δ A et non δ A immune response after oral and parenteral immunization of the hamster"

Cell. immunol. 1971, 2/5, (458-468)

I59 - DROYPSY G., CARQUIN J. and CROIX J.C.

"Techniques de mise en évidence des AC de type IgM dans les infections congénitales"

Ann. Biol. Clin. 1971, 29/1, 67-73

I60 - DRUVON B., PIGEAUD M., DONIKIAN R.

"Sur les protéines du sérum du nouveau-né (étude électrophorétique"

Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris), 1955, 37, 613-617

I61 - DUDGEON J.A.

"Maternal rubella and its effect on the fetus"

Arch. Dis. Childr., 1967, 42, 110

I62 - DUNHAM E.C.

"Diagnosis of congenital syphilis in newborn"

Amer. J. Dis. Child., 1932, 43, 317-321

I63 - Editorial

Immunoglobulin synthesis by the human fetus

New England. J. Med., 1967, 277, 485-486

I64 - EICHENWALD H.F., KOTSEVALOV O.

"Immunologic response of premature and fullterm infants to infection with certain viruses"

Pediatrics, 1920, 25, 829-839

I65 - EICHENWALD H.F., SHINE FELD H.R.

"Antibody production by the human fetus"

J. Pediat. 1963, 63, 870

I67 - EICHENWALD H.F., KOTSEVALOV O., LASSO L.A.

"The "cloud Baby" : an example of bacterial-viral interaction"

Amer. J. Dis. Child., 1960, 100, 161-173

I68 - EIN D. and FAHEY J.L.

"Two types of lambda polypeptide chains in human immunoglobulin"

Science, 1967, 156, 947-948

I69 - EPSTEIN W.V.

"Specificity of macroglobulin antibody synthesized by the normal human fetus"

Science, 1965, 147, 1951-1952

I70 - EPSTEIN H.C., CROUCH W.L.

"Herpes simple of the newborn infant"

Pediatrics, 1954, 13, 553-555

I71 - EPSTEIN W.V., FONG S.W., TAN H.

"Naturally-occurring macroglobulin antibody of foetal origin in the normal human newborn"

Immunology, 1966, 10, 259-270

I72 - EVANS T.N., and BROWN G.C.

"Congenital anomalies and virus infections"

Am. J. Obst. et gynec., 1963, 87 : 749-761

I73 - EVANS H.E., AKPATA S. and GLASS L.

"Serum immunoglobulin levels in premature and full term infants"

Amer. J. Clin. path., 1971, 56/3, (416-418)

I74 - EWERBECK H., LEVENS H.E.

"Die Bildung der serum - eiweisskörper der Kindlichen. Organisme bis zur geburt und ihre Beziehung zum mütterlichen serumeiweisspektrum während der Schwangerschaft"

Msschr. Kinderheilk, 1950, 98, 436

I75 - EWERBECK H., LEVENS H.E.

"Über die Bildung der Serumeiweisskörper in der placenta sowie ihren Beitrag an Fettstoffwechsel der Feten"

Z. Kinderheilk., 1951, 99, 297

I76 - FAYEY J.L.

"A reference preparation for human serum immunoglobulins"

Immunochemistry, 1969, 6 : 161

I77 - FAYEY J.L., Mc KELVEY

"Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody agar plates"

Journal of Immunology, 1965, 94, I, 84-91

I78 - FAYEY J.L. and SOLOMON A.

"Two types of γ myeloma proteins β -2 μ myeloma-proteins, δ macroglobulins and Bence Jones proteins, identified by two groups of common antigenic determinants"

J. Clin. Invest., 1963 (June), 42 : 811-822

I79 - FARR V.

"Estimation of gestational age by neurological assessment in first week of life"

Archives of Disease in Childhood, 1968, 43, 353

I80 - MITCHELL R.G., NELIGAN G.A., and PARKIN J.M.

"The definition of some external characteristics used in the assessment of gestational age in the newborn infant"

Developmental Medicine and Child Neurology, 1966, 8, 507

I81 - FELDMAN H.A. and MILLER I.

"Serological study of toxoplasmosis prevalence"

Amer. J. Hyg., 1936, 64 : 320

I82 - FELLHANN K.

"Studies on the behavior of immunoglobulins in the blood serum of premature, newborn and older infants, under normal and pathological conditions"

Pediat. Pol. 1934, 39, 153-161

I83 - FEISEN J., OSOFSKY A.G.

"Susceptibility of the newborn to acute bacillary dysentery.

Serologic data on the placental transmission of antibodies to bacillus dysenteriae"

Amer. J. Dis. Child., 1937, 53, 975-984

I84 - FINCH L.R.

γ globulin operon : a hypothesis for the mechanism of the specific response in antibody synthesis"

Nature (London), 1964, 201, 1288-1291

I85 - FINK C.W., LASPALLUTO J., MILLER W.E., DORWARD B.

"The sequences of gamma globulin formation in immunized premature infants"

"Macroglobulin (I9S) antibody formation followed by 7S antibody"

Am. J. Dis. Child., 1961, 102, 460-461

I86 - FINK C.W., MILLER W.E., DORWARD B., LASPALLUTO J.

"The formation of macroglobulin antibodies. II. Studies on neonatal infants and older children"

J. Clin. Invest., 1962, 41, 1422-1428

187 - FIREMAN P., JOHNSON H.A., and GITLIN D.

"Presence of plasma cells and gamma - I M globulin synthesis in a patient with thymic alymphoplasia"

Pediatrics, 1966, 37 : 485

188 - FISCHI R., VON WUNSCHHEIM

"Über Schutzkörper in Blute des Neugeborenen : das Verhalten des Blutserums des Neugeborenen gegen Diphtherie - bacille und Diphtheriegift nebst kritischen Bemerkungen zur humoralen Immunitätstheorie"

Z. Heilk., 1895, 16, 429

189 - FLORMAN A.I., SCHICK B., SCALETTAR H.E.

"Placental transmission of mumps and streptococcus MG antibodies"

Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 1951, 78, 126-128

190 - FLORMAN A.I., KARELITZ S.

"Fate of mumps antibodies following their passage through placenta"

J. Immunolog., 1953, 71, 55

191 - FOUCAUT M., GOUDERMAN M.

"Etude immuno-electrophorétique du sérum des prématurés"

Rev. franç. Etud. clin. biol., 1961, 6, 446-452

192 - FRANKLIN E.C.

"The immunoglobulins. Their structure and function and some technic for their isolation "

Progr. Allergy, 1964, 8, 58-148

I93 - FRANKLIN E.C. and FRANGIONE B.

"Two serologically distinguishable subclasses of μ - chains of human macroglobulins"

J. Immun. 1967, 99, 810-814

I94 - FRANKLIN E.C. and FRANGIONE B.

"Immunoglobulins"

Ann. Rev. Med. 1969, 20 : 155-174

I95 - FRANKLIN E.C. and FRANGIONE B.

"Common structural and antigenic properties of human δ M and δ globulins"

J. Immunol., 1971, 107/6, (1527-1534)

I96 - FRANKLIN E.C. and KUNKEL H.G.

"Comparative levels of high molecular weight (19S) gamma - globulin in maternal und umbilical cord sera"

J. Lab. Clin. Med., 1958, 52, 724-727

I97 - FREDA V.J.

"Placental transfer of antibodies in man"

Amer. J. Obstet. Gynec., 1962, 84, 1756-1777

I98 - FREUND J.

"Influence of age upon antibody formation"

J. Immunol., 1930, 18, 315-324

I99 - FUDENBERG H.H., GOLD E.R., VYAS G.N. and MACKENZIE M.R.

"Human antibodies to human IgA globulins"

Immunochemistry, 1968, 5, 203

200 - FUDENBERG H.H., HEREMANS J.F., FRANKLIN E.C.

"A hypothesis for the genetic control of synthesis of the gamma-globulins"

Ann. Inst. Pasteur, 1963, 104, 155-168

201 - FUDENBERG H.H., FRANKLIN E.C.

"Human gammaglobulin genetic control and its relation to disease"

Ann. Intern. Med., 1963, 58, 171-180

202 - FUDENBERG H.H., FUDENBERG B.R.

"Antibody to hereditary human gammaglobulin (Gm) factor resulting from maternal - fetal incompatibility"

Science, 1964, 145, 170

203 - FULGINITI V.A., SIEBER O.F., CLAMAN H.N., MERRILL D.

"Serum immunoglobuline measurement during the first year of life and in deficiency states"

J. Pediat., 1966, 68, 723-730

204 - VAN FURTH R., SCHUTT H.R.E., HIJMAN W.

"The immunological development of the human fetus"

J. exp. Med., 1965, 122, 6, 1173-1188

205 - FURUYAMA M., YOSHIOKA H. and OGUNI C.

"Development of γ 1C globulin during fetal life in comparison with IgG and IgM"

Helv. Paediat. acta., 1971, 26/2, (220-225)

206 - GAIRDNER D., MARKS J., ROSCOE J.D., and BRETELL R.O.

"The fluid shift from the vascular compartment immediately after birth"

Arch. Dis. Child., 1958, 33, 489

207 - GAISFORD W.

"The protection of infants against tuberculosis"

Brit. med. J., 1955, 2, 1164-1171

208 - GAISFORD W., FELDMAN G., PERKINS P.T.

"The response of infants to poliomyelitis immunization after neonatal immunization with triple antigen"

J. Pediat., 1961, 58, 493-498

209 - GARDS S.

"Laboratory diagnosis and epidemiology of toxoplasmosis"

Nord. Med., 1951, 45, 352

210 - GERMAIN D.

"Les processus cellulaires de lutte anti-infectieuse"

Med. inf., 1967, 7, 521

211 - GITLIN D.

"Protein metabolism. Cell formation and immunity"

Pediatrics, 1964, 34, 198-210

212 - GITLIN D.

"Current aspects of the structure function, and genetics of the immunoglobulins"

Ann. Rev. Med., 1966, 17 : 1

2I3 - GITLIN D., and BIASUCCI A.

"Présence d'une synthèse d'IgM sur culture de rate humaine embryonnaire dès 10,5e semaine de gestation"

J. clin. Invest., 1968, 48 : 1433

2I4 - GITLIN D., GROSS P.A., JANEWAY C.A.

"The gammaglobulin and their clinical significance. I. Chemistry, immunology, and metabolism"

New Engl. J. Med., 1959, 21, 260

2I5 - GITLIN D., KUMATE J., URRUSTI J., MORALES C.

"The selectivity of the human placenta in the transfer of plasma proteins from mother to foetus"

J. clin. Invest., 1964, 43, 1938

2I6 - GITLIN D., KUMATE J., URRUSTI J., MORALES C.

"Selective and directional transfer of 7 S γ_2 - globulin across the human placenta"

Nature (Lond), 1964, 203, 86-87

2I7 - GOLBERG L.S., BARNETT E.V. et FUDENBERG H.H.

"Selective absence of IgA : a family study"

2I8 - GOOD R.A., ZILK S.J.

"Disturbances in gammaglobulin synthesis as a experiments of nature"

Pediatrics, 1956, 18, 109-149

219 - GOOD R.A., PAPERMASTER B.W.

"Ontogeny and phylogeny of adaptive immunity"

Advanc. Immunol., 1964, 4, I-II6

220 - GOOD R.A., GABRIELSEN A.E., PETERSON R.D., COSPER M.P.

"The central lymphoid tissue in developmental immunobiology"

Ann. intern. Med., 1966, 64, 180-185

221 - GORDON J.E., JANNEY J.H.

"Antistreptolysin content of the sera of normal infants and children"

J. Pediat., 1941, 18, 587

222 - GOTOFF S.P. and COCHRAN W.D.

"Antibody response to somatic antigen of Salmonella newport in premature infants"

Pediatrics, 1966, 37 : 610-615

223 - GRABAR P. und WILLIAMS C.A.

"Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immuno-chimiques d'un mélange de protéines"

Biochim. biophys. Acta (Amst.), 1953, 10, 193

224 - GRASSET E., DE WATTEVILLE H., WIRTH J.

"Passage transplacentaire des anticorps grippaux et antirickettsia et titrage comparatif de ces derniers dans la circulation maternelle et foetale"

Z. Allerg. Path., 1952, 15, 484

225 - GREENBERG L., FLEMING D.S.

"The effect of inherited antibodies on active immunization of infants"

J. Pediat., 1950, 36, 143-148

226 - GREY H.M., ABEL C.A., YOUNT W.J., and KUNKEL H.G.

"A subclass of human γ A globulins (γ A2) which lacks the disulfide bond linking heavy and light chains"

J. exp. Med., 1968, 128, 1223

227 - GROC W.

"Centripetal radial immunodiffusion"

Clin. chim. acta., 1970, 30/2, (365-368)

228 - GRUNDBACHER F.J. and SHREFFLER D.C.

"Changes in human serum immunoglobulins levels with age and sex"

Z. immun.forsch. allerg., 1970, 141/1, pp 20-26

229 - GRUENWALD P.

"Growth of human fetus. I. Normal growth and its variation"

Ame. J. Obst. and gynec., 1966, 94 : 1112 - 1132

230 - GUNNAR S., JOHANSSON O., BERG T.

"Immunoglobulin levels in healthy children"

Acta Paediat. scand., 1967, 56, 572-579

231 - HAIDER S.A.

"Serum IgM in diagnosis of Infection in newborn"

Archives of Disease in Childhood, 1972, 47, 382-393

232 - HALE J.H., LEE L.H.

"Transplacental passage of antibody to Japanese B encephalitis virus"

J. Path. Bact., 1954, 68, 631-632

233 - HANSHAW J.B., STEINFELD H.J., WHITE C.J.

"Fluorescent antibody test for cytomegalovirus macroglobulins"

New. Engl. J. Med., 1968, 279, 566-570

234 - HANSHAW J.B.

"Congenital cytomegalovirus infection, laboratory methods of detection"

J. Pediatr., U.S.A., 1969, 75, 6, 1179-1185

235 - HANSON L.A.

"Immunologic Deficiency Diseases in Man"

The National Foundation, 1968, vol 4, 292

236 - HARDY J.B.

"Viral infection in pregnancy : review"

Am. J. Obst. and Gynec., 1965, 93, 1052-1065

237 - HARDY J.B., Mc CRACKEN G.H., MELLITS E.D., GLIKESON M.R., SEVER J.L.

"Serum immunoglobulins levels in newborn infants. IV Some preliminary observations from a survey of cord blood levels in 2600 infants"

J. Pediatr., 1969, 75, 1211-1223

238 - HARDY J.B., MONIF G.R.G., and SEVER J.L.

"Studies in congenital rubella Baltimore 1964-65. II clinical and virologic"

Bull. Johns Hopkins Hosp., 1966, 118 : 97

239 - HARDY J.B., DOUGHERTY A., and HARDY W.G.

"Hearing responses and audiologic screening in infants"

J. Pediat. 1959, 55 : 382

240 - HARKNESS D.R.

"Structure and function of Immunoglobulins"

Postgraduate Medicine 1970, 48/6, 64-70

241 - HAWORTH J.C., NORRIS M., DILLING L.

"A study of the immunoglobulins in premature infants"

Arch. Dis. Child., 1965, 40, 243-250

242 - HAYASHI H., SHARPLESS N.S. und LO GRIPPO G.A.

"Serum immunoglobulin responses after virus infections in men"

Fed. Proc., 1966, 25, 490

243 - HEIMER R., SCHNOLL S.H. and PRIMACK A.

"Products of the peptic digestion of human γ G - immunoglobulin"

Biochemistry, 1967, 6, 127

244 - HEMINGS W.A., BRAMBELL F.W.R.

"Protein transfer across the foetal membranes"

Brit. med. Bull., 1961, 17, 96-101

245 - HEREMANS J.

"Les globulines sériques du système gamma"

Edit. Arscia S.A. Bruxelles, 1960

246 - HERRMANN C.

"Relative immunity of infants under five months of age to infection with measles"

Pediat., 192 3, 40, 678-682

247 - HITZIG W.H.

"Die physiologische Entwicklung der Immunglobuline"

Helv. Paediat. Acta, 1957, 6, 596

248 - HITZIG W.H.

"Die physiologische Entwicklung der "Immunglobuline" (gamma und beta 2 - globuline)"

Helv. Paediat. Acta., 1957, 12, 596

249 - HITZIG W.H.

"Über die transplacentäre Übertragung von Antikörper"

Schweiz. Med. Wschr., 1959, 89, 1249-1253

250 - HITZIG W.H.

"Zur quantitativen Bestimmung spezifischer Proteinfractionen"

Int. Arch. Allergy., 1961, 19, 145-167, 284-311

251 - HITZIG W.H.

"Immunität und Geburt"

Schweiz. med. Wschr., 1961, 91, 1093-1097

- 252 - HITZIG W.H., BUTLER R., COTTIER H., HESS M., de MURALD G.
"Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin"
Springer - Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1963, 110-121
- 253 - HITZIG W.H., SCHEIDEGGER J.J., BUTLER R., und HÄSSIG A.
"Zur quantitativen Bestimmung der Immunglobuline"
Helv. med. Acta., 1959, 26, 142-151
- 254 - HOBBS J.R.
"Immune imbalance in dysgammaglobulinaemia type IV"
Lancet, 1966, I, 110
- 255 - HOBBS J.R., DAVIS J.A.
"Serum γ G - globulin levels and gestational age in premature babies"
The Lancet, 1967, I, 757-759
- 256 - HODES H.L.
"Should the premature infant receive gammaglobulin ?"
Pediatrics, 1963, 32, 1-3
- 257 - HOFFMANN R.G.
"Statistics in the practice of medicine"
J. Amer. med. Ass., 1963, 185, 864-873
- 258 - HOLUB W.R., REYNER F.C. and FORMAN G.H.
"Increased levels of serum immunoglobulins G and M in women using intrauterine contraceptive devices"
Amer. J. obst. gynec., 1971, 110/3, 362-365

259 - HOLZEL A., FELDMAN G.V., TOBIN J.O'H., HARPER J.

"Herpes simplex : a study of complement - fixing antibodies at different ages"

Acta paediat. (Uppsala), 1953, 42, 206-214

260 - HOLZER K.H., und K. BINZVS

"Quantitative immunologische plasmaproteinstimmung"

Verh. d. 69. Kongr. Inn. Med., 1963, 456-459

261 - HORSTMANN D.H.

"Rubella and the rubella syndrome"

California Med. 1965, 102, 397

262 - HUMPHREY J.H. and WHITE R.G.

"Immunology for Students"

Ed. 2, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1965, p. 33

263 - HUNTER E.F., NORINS L.C., FALCONE V.H., STOUT G.W.

"The fluorescent treponeme antibody absorption (FTA - ABS) test"

Bull. Organ. Mond. Santé, Suisse, 1968, 39, 875-881

264 - HUNTLEY C.C.

"Simple gel diffusion microethod for gammaglobulin determination"

Pediatrics, 1963, 31(I), 123-129, part I

265 - ISHIZAKA K., ISHIZAKA T. and LEE E.H.

"Physicochemical properties of reaginic antibody : II

Characteristic properties of reaginic antibody different from human δ A isohemagglutinin and δ D globulin"

J. Allerg. 1966, 37, 336-349

266 - ISHIZAKA K., ISHIZAKA T. and HORNBROOK M.H.

"Physicochemical properties of reaginic antibody : V. Correlation of reaginic activity with γ E globulin antibody"

J. Immun. 1966, 97, 840-853

267 - ISHIZAKA K., ISHIZAKA T. and TERRY W.D.

"Antigenic structure of γ E globulin and reaginic antibody"

J. Immun, 1967, 99, 849-858

268 - JACOBS L. and LUNDE H.N.

"Hemagglutination test for toxoplasmosis"

J. Parasit., 1957, 43, 308

269 - JANEWAY C.A.

"The immunological system of the child. Development of immunity in the child"

Arch. Dis. Child., 1966, 41, 358-365

270 - JANEWAY C.A.

"Summary of the conference on immunological responses to perinatal infections"

J. Pediatrics, 1969, 75, 1292

271 - JENSEN K.B.

"Immunochemical determination of serum concentrations of albumin IgG and IgM, Protides biol."

Fluids, 1967, 14, 677-681

272 - JOHANSSON S.G.O., and BERG T.

"Immunoglobulin levels in healthy children"

Acta Paediatrica Scandinavica, 1967, 56, 572

273 - JOHANSSON S.G.O. and BENNICH H.

"Studies on a new class of human immunoglobulin : I. Immunological properties"

In KILLANDER J. (Editor)

Gamma-globulin Structure and Control of Biosynthesis, Nobel Symposium 3, Stockholm, 1967, p 193

274 - JOHANSSON S.G.O., HÖGEMAN C.F. and KILLANDER J.

"Quantitative determination of immunoglobulins. I. Immunoglobulin levels in normal individuals lacking IgA and IgD"

To be published

275 - JONES D.H., BARBARA M. TOBIN

"Umbilical cord IgM and amniotic infection"

Lancet 1969, feb. 15, p 372

276 - JUSIC D. and PENDE B.

"Quantitative measurement of immunoglobulins by radial diffusion technique. Standardization of immunoglobulin G and hyperimmune anti G rabbit serum"

Farm. Glasn. 1971, 27/5, 173-178

277 - KAY H.E.M.

"Development of the thymus in the human foetus and its relation to immunological potential"

Nature (Lond.), 1962, 196, 238-240

278 - KENDRICK P.

"Immunity response of mothers and babies to injections of pertussis vaccine during pregnancy"

Amer. J. Dis. Child., 1945, 70, 25

279 - KHAN W.N., AL, R V., WERTHMANN H. and ROSS S.

"Taux d'IgM normal chez un nouveau-né à terme, inférieur à 20mg p. 100"

J. Pediatr., 1969, 75, 1232

280 - KIENITZ H., KUIMEL K.

"Der Staphylokokken Antitoxintiter bei Neugeborenen und ihren Müttern"

Z. Immunol. Fösch., 1960, 120, 53-61

281 - KIM Y.B., BRADLEY S.G., WATSON D.W.

"Ontogeny of the immune response. I. Development of immunoglobulins in germfree and conventional colostrum deprived piglets"

J. Immunol., 1966, 97, 52-63

282 - KIM Y.B., BRADLEY S.G., WATSON D.W.

"Ontogeny of the immune response II. Characterization of I9S

γ G and 7S γ G - immunoglobulins in the true primary and secondary responses in piglets"

J. immunol., 1966, 97, 189-196

283 - KISHIMOTO T., ONOUE K. and YAMAHARA Y.

"Structure of human immunoglobulin M. III. Pepsin fragmentation of IgM"

J. immunol., 1968, 100, 1032

284 - KOCH F., ENDERS - RUCKLE G., WOKITTEL E.

"Coxsackie B5 Infektionen mit signifikanter Antikörperentwicklung
bei Neugeborenen"

Arch. Kinderheilk, 1962, 3, 245-258

285 - KOENIGBERGER M.R.

"Judgment of fetal age. I Neurologic evaluation"

Pediatric Clinics of North America, 1966, 13, 823

286 - KOHLER P.F. and FARR R.S.

"Elevation of cord over maternal IgG immunoglobulin : Evidence
for an active placental IgG transport"

Nature (London), 1966, 210, 1070

287 - KORONES S.B., AINGER L.E., MONIF G.R., ROANE J., SEVER J.L. and
FUSTE F.

"Congenital rubella syndrome : New clinical aspects with recovery
of virus from affected infants"

J. Pediat. 1965, 67, 166

288 - KOUVALAINEN K.

"Immunoglobulins in pediatric disorders ; an immunoelectrophoretic
study"

Ann. Paediat. Fenn, 1966, 12 : 83

289 - KRUGMAN S.

"Infections diseases of children"

1964, Mosby, St Louis

290 - KRUGMAN S.

"Rubella new light on an old disease"

J. Pediat. 1965, 67, 159

291 - KRYL R., PRASILOVA F., NEUBERTOVA E.

"Prévention du tétanos ombilical et puerpéral par la vaccination pratiquée chez les femmes enceintes et influence de l'immunité passive sur l'immunité active de leurs enfants"

Clin. Pediat., 1964, 46, 509-517

292 - KUGEL R.B.

"Measles in a newborn premature infant"

Amer. J. Dis. Child., 1957, 93, 306

293 - KUNKEL H.G.

"Zone electrophoresis"

Meth. biochem. Anal., 1954, I, 141

294 - KUNKEL H.G.

"Macroglobulins and high molecular weight antibodies"

In the Plasma proteins (Ed. by F.W. Putnam) 1960, Vol I, p 294

Academic Press Inc., New York

295 - KUNKEL H.G., NATVIG J.B. and JOSLIN F.G.

"A "Lepore" type of hybrid γ - globulin"

Proc. nat. Acad. Sci. (Wash), 1969, 62, 144

- 296 - KUNKEL H.G., SMITH W.K. and NATVIG JB
 "Human antibodies to γ A1 and γ A2 globulins. Detection of A2 genetic marker. Symp on human anti-human-gammaglobulins, their specificity and function"
 Lund. Sweden (In press)
- 297 - KUNKEL H.G., SMITH W.K., JOSLIN F.G., NATVIG JB et LITWIN S.D.
 "Genetic marker of the γ A2 subgroup of γ A - immunoglobulins"
 Nature (Lond), 1969, 223, 1247
- 298 - KVARNFORS P. and SVEHAG S.E.
 "Antibody formation in cell cultures. The effect of rabbit peritoneal exudate cell on secondary in vitro IgG and IgM antibody responses to poliovirus"
 Acta Path. microbiol. scand., sect. B, 1971, 79/4, 572-580
- 299 - LAGRIFOUL, PAGES
 "Sur le passage de l'agglutinine de la mère au fœtus dans le cas de la tuberculose maternelle"
 C.R. Soc. Biol. (Paris), 55, III5-III7
- 300 - LAUGIER J. et MOURAY H.
 "Acquisition de l'immunité chez le nourrisson"
 Rev. Med. Tours, 1969, T3, n° 3, 323-329
- 301 - LAMY M., NEZELOFF C., SELIGMANN M., GRISCELLI C.
 "L'acquisition de l'immunité chez l'enfant"
 Minerva pediat. (Torino), 1965, 18, 1579-1592

302 - LAURELL C.B.

"Quantitative estimation of proteins by eletrophoresis in agarose gel containing antibodies, Protides bio1."

Fluids, 1967, 14, 499-502

303 - LECIAINCHE X."

"L'immunité transmise"

Thèse, Paris, 1927

304 - LELONG H., DESMONTS G.

"Sur la signification des réactions sérologiques de la toxoplas-
mose en clinique humaine"

Presse med., 1955, 63, 133-134

305 - LELONG H., LEPAGE F., LE VAN TINH., TOURNIER P., CHANYC.

"Le virus de la maladie des inclusions cytonégatives"

Arch. Franç. Pediat., 1960, 17, 437-450

306 - LEJEZ L.

"Die pseudopositive Wassermannsche Reaktion in den ersten Lebens-
tagen"

Z. Kinderheilk, 1929, 48, 97

307 - LEWIS W.P. and KESSEL J.F.

"Hemagglutination in the diagnosis of toxoplasmosis and anebiasis"

Arch. Ophtal., 1961, 66, 471

308 - LEVINE S., BULLOWA J.G.M., SCHENBLUM I.E.

"Antepartum transmission of lymphogranuloma venereum antibodies and their duration in the infant"

J. Immunol., 1943, 47, 439

309 - LICHTY J.A., KATSAMPES C.P., BAUM W.S.

"Study of humoral antibodies for staphylococcus aureus in infants and their mothers"

J. Pediat., 1943, 22, 549

310 - LICHTY J.A., ANDERSON G.K.

"Streptococcic antifibrinolysin in newborn infant : true and false tests"

Amer. J. Dis. Child., 1943, 65, 60

311 - LIEBLING J., YOUNG G.P., SCHMITZ H.E.

"Occurrence of diphtheria antitoxin in human pregnant mother newborn infant, and placenta"

Amer. J. Obstet. Gynec., 1941, 41, 641

312 - LIEBLING J., SCHMITZ H.E.

"Protection of the infant against diphtheria during the first year of life following the active immunization of the pregnant mothers"

J. Pediat., 1943, 23, 430

313 - LI NOLI S., PISCONTI G.

"Contributo allo studio dell'immunità congenita : il titolo antistreptochinasi nella madre, nel neonato a termine, nell'immaturato e nel lattante"

Clin. Pediat. (Bologna), 1961, 43, 825-849

314 - LINZ R. et LECOC E.

"Concentration des immunoglobulines dans le serum sanguin des nouveaux-nés normaux"

C.R.Soc. Biol. (Paris), 1970, 164/8-9, 1865-1867

315 - LIPPARD V.W., WHEELER G.W.

"Beta haemolytic streptococcal infection in infancy and in childhood. III. Placental transmission of antifibrinolysin and antistreptolysin"

Amer. J. Dis. Child., 1936, 52, 61

316 - LONGSWORTH L.G., CURTIS R.H., PEMBROKE R.H.

"Electrophoretic analysis of maternal and fetal plasmas and sera"

J. Clin. Invest., 1945, 24, 46-53

317 - LOPEZ V. und GOLDBER S.

"A new immunodiffusion method for quantitative determination of proteins in biological fluids based on a separate application of antibody and antigen to small agar discs".

Clin. chim. Acta. 1968, 21, 517-520

318 - Mc ARTHUR P.

"Congenital vaccinia and vaccinia gravidarum"

Lancet, 1952, 2, 1104

319 - Mc CALLUM F.O.

"Generalized herpes simplex in neonatal period"

Acta Vir. 1959, suppl. 3, 17-21

320 - Mc CRACKEN G.H.

"Immunoglobulin concentrations in newborn infants with congenital cytomegalic inclusion disease"

Pediatrics, 1965, 36, 933-937

321 - Mc CRACKEN G.H., CHEN T.C., HARDY J.B., and TZAN N.

"Serum immunoglobulin levels in newborn infants. I. Evaluation of a radial diffusion plate method"

J. Pediat., 1969, 74, 378

322 - Mc CRACKEN G.H., CHEN T.C., HARDY J.B. and TZAN N.

"Serum immunoglobulin levels in newborn infants. II. Survey of cord and follow-up sera from 123 infants with congenital rubella"

J. Pediat., 1969, 74, 383-392

323 - Mc CRACKEN G.H., HARDY J.B., CHEN T.C., SEVER J.L.

"Evaluation of a radial diffusion plate method for determining serum immunoglobulin levels in normal and congenitally infected infants"

J. Pediat., 1969, 75, 1204-1210

324 - Mc DONALD A.

"Incidence of toxoplasma infection in north west England. Transmission of antibody from mother to foetus"

Lancet, 1950, 2, 560

325 - Mc KAY E., THOM H. et GRAY D.

"Immunoglobulins in umbilical cord plasma. II. Congenital deformities, other abnormalities and multiple pregnancies"

Arch. Dis. Child., 1967, 42, 264-274

326 - MACKENZIE M.R., WARNER N.L., LINDSCOTT W.D. and FUDENBERG H.H.

"Differentiation of human IgM subclasses by the ability to interact with a factor resembling the first component of complement"

J. Immunol., 1969, 103, 607-612

327 - Mc KHANN C.F., KAPNICK J.

"Immunity and susceptibility to disease in early infancy"

J. Pediat., 1938, 13, 907

328 - MAGARA H.

"On natural and immune antitoxin of diphtheria in the newborn and suckling"

Jap. J. exp. Med., 1936, 14, 365

329 - MAKELA O., LAPINLEHTO K., KOSTIAINEN E.

"Timing of different virus neutralizing I9S and 7S antibodies in natural coxsackie infections of newborn babies and adults"

Clin. Exp. Immunol., 1968, 2, 269-276

330 - MALINIS C., LOFGREN S., ADAMSON C.A.

"Transmission of antibodies from mother to foetus and to newborn"

Svenska Läk, Tidn., 1951, 48, 1737

331 - MANCINI G., VAERMIAN J.P., CARBONARA A.O., and HERMANS J.F.

"A single radial diffusion method for the immunological quantitation of proteins"

in. Peeters, H., editor : Protides of the biological fluids - 1963, Proceedings of the Eleventh Colloquium, Amsterdam, 1964, Elsevier Publishing Co., pp 370-373

332 - MANCINI G., CARBONARA A.O., and HEREMANS J.F.

"Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion"

Immunochemistry, 1965, 2, 235

333 - MANDE R., FILLASTRE C., AJJAN N., ORSSAUD E., BOUE A.

"Données nouvelles sur les possibilités d'immunisation du nourrisson"

Arch. Franç., Ped., 1969, 26, 155-177

334 - MARGULIS R.R., FISHER M.W.

"Maternal and newborn staphylococcus antibody titers during gestation and at delivery"

Amer. J. Obstet. Gynec., 1965, 92, 232-233

335 - MARTENSSON L., FUDENBERG H.H.

"Gn genes and δ -globulin synthesis in the human fetus"

J. Immunol., 1965, 94, 514-520

336 - MARTIN Cl.

"Les immunoglobulines et le nouveau-né"

Acquisitions récentes avec application à la puériculture et à la thérapeutique (en particulier de la toxoplasmose)

Bordeaux Médical, Mars 1971, n° 3, 861-878

337 - MARTIN N.H.

"The immunoglobulins : A review"

J. clin. Path., 1969, 22, 117-131

338 - MARTIN DU PAN R.

"Contribution à l'étude des relations entre l'âge et l'immunité pendant la jeunesse"

1952, Karger ed., Bâle

339 - MARTIN DU PAN R., SCHEIDEGGER J.J., ROULET H.

"Etude électrophorétique des protéines sériques chez le prématuré pendant les 4 premières années de sa vie. Modification du taux de la gammaglobuline sous l'effet de transfusions et d'injections de gammaglobulines"

Arch. franç. Pédiat., 1953, 10, 1013-1025

340 - MARTIN DU PAN R., SCHEIDEGGER J.J., WENGER, HOECHLI B., ROUX J., RABINOWITZ J.

"Le passage transplacentaire de la gammaglobuline chez la femme"

Et. néonatal., 1956, 7, 71-80

341 - MARTIN DU PAN R., WENGER P., HOECHLI B., SCHEIDEGGER J.J., ROUX J.

"Etude du passage de la γ - globuline marquée à travers le placenta humain"

Clin. chim. Acta, 1959, 4, 110

342 - MARVAS C. et BURTON P.

"Les immunoglobulines humaines, structure, classification, introduction à la pathologie"

Rev. Prat., 1968, 18, 1647

343 - MASLAND R.L., SARASON S.B., and GLADWIN T.

"Mental subnormality : Biological, psychological and cultural factors : a survey of research sponsored by the National Association for Retarded Children"

442 pp. New York : Basic bks, 1958, pp 34-100

344 - MASON J.H., DALLING T., GORDON W.S.

"Transmission of maternal immunity"

J. Path. Bact., 1930, 33, 783-797

345 - MATSEN J.M. et coll.

"Foetal immunoglobulin : immunofluorescent identification and localisation in bone marrow"

Ann. Allerg., 1967, 25, 607-610

346 - MAWHINNEY H. and TOMKIN G.H.

"Gluten enteropathy associated with selective IgA deficiency"

Lancet, 1971, 17 July, 121-124

347 - MAYER M.

"Etude de l'immunité antipoliomyélitique spontanément acquise au cours des derniers mois de grossesse ; Sa transmission et sa persistance chez le nouveau-né ; Considérations pratiques sur l'intérêt de la vaccination antipoliomyélitique pré et post-natale"

Gynec. et Obstet., 1962, 61, 200-209

348 - MEDEARIS D.N. Jr

"Viral infections during pregnancy and abnormal human development"

Am. J. Obst. and Gynec., 1964, 90 suppl., 1140-1148

349 - MEDICI T.C. and BUERGI H.

"The role of immunoglobulin A in endogenous bronchial defense mechanisms in chronic bronchitis"

Amer. rev. resp. dis., 1971, 103/6, 784-791

350 - MELICHAR V., BOZDECH V., JIRA J.

"Persistence des anticorps toxoplasmiques transplacentaires"

Csl. Pediat., 1964, 19, 406-411

351 - MELLI G., MAZZEI D.

"Le immunoglobuline"

Ed. Ist. Sieroterapics Milanese, 1967

352 - MELNICK J.L., LEDINKO N.

"Immunological reactions of the coxsackieviruses. I. The neutralization test : technic and application"

J. exp. Med., 1950, 92, 463

353 - MENDENHALL H. W.

"Méthodes de préparation d'un antisérum anti IgG. Taux d'IgM différent (un peu inférieur) quand césarienne"

Ame. J. Obstet. Gynec., 1970, 106, 383

354 - MERLER E., ROSEN F.S.

"The gamma-globulins. I. The structure and synthesis of the immunoglobulins"

New Engl. J. Med., 1966, 275, 480-486 et 536-542

355 - MIGITA S. and PUTNAM F.N.

"Antigenic relationship of Bence Jones proteins, myeloma globulins,
and normal human γ globulin"

J. Exp. Med., 1963, 117, 81-104

356 - MIHAESCO C.

"Structure des immunoglobulines"

Path. et Biol., 1967, 15, 835-852

357 - MILGROM F., DUBISKI S. and WOZNICZKO G.

"Human sera with "anti-antibody"

Vox. Sang. (Basel), 1956, 1, 172-183

358 - MILLER J.F.A.P.

"Immunity in foetus and new-born"

Brit. M. Bull., 1966, 22, 21-26

359 - MILLER M.J., SEAMAN E. and REHINGTON J.S.

"The clinical spectrum of congenital toxoplasmosis : problems
in recognition"

J. Pediat., 1967, 70, 714

360 - MILLER J.M. et SUNSHINE Ph. J.

"Estimation de l'IgM et de l'IgA dans le sérum ombilical comme
méthode de dépistage des infections congénitales : résultats
chez 5000 enfants"

J. Pediat., 1969, 75

361 - MILSTEIN C.

"Variations in the C - terminal half of immunoglobulin λ chains"

Biochem. J., 1967, 104, 28c - 30c

362 - MODZELEWSKA I. and LANDO A.

"Patterns of serum and secretory IgA in acute and recurrent
spastic bronchitis in children"

Pol. Tyg-lek., 1971, 26/24, 900-902

363 MONIF G.R.G., HARDY J.B. and SEVER J.L.

"Studies in congenital rubella Baltimore 1964-65-I. Epidemiologic
and virologic"

Bull. Johns. Hopkins Hosp. 1966, 118, 85

364 - MOSSE A., DAUNIC

"Sero-réaction du placenta et de l'enfant d'une femme atteinte
de fièvre typhoïde pendant la gestation"

C.R. Soc. Biol. (Paris), 1897, 17, 429

365 - MULLER - EDERHARD H.J.

"Chemistry and reaction mechanisms of complement. Advances"

Immun., 1968, 8, 1-80

366 - de MURALT G.

"La maturation de l'immunité humorale chez l'homme"

Thèse 1961

367 - de MURALT G., GUGLER E.

"Die Reifung der Immunglobuline"

Helv. Med. Acta Basel, 1959, 26, 410-423

368 - de MURALT G. and ROULET D.L.A.

"Recherches immunologiques sur les proteines foetales, en particulier sur une globuline spécifique du foetus humain"

In Protides of the Biological Fluids : Proceedings of the 9th Colloquium, Bruges, 1961, ed, H. Peters, p. 297, Elsevier, Amsterdam

369 - MURRAY J., CALMAN R.H., LEPINE A.

"Transmission of staphylococcal antitoxin (anti hemolysin) from mother to child"

Lancet, 1950, 2, 14

370 - MURRAY J., CALMAN R.H.

"Immunity of the newborn. A study of the transfer of antistreptolysin from mother to child"

Lancet, 1950, 2, 14

371 - MURRAY J., CALMAN R.H.

"Immunity of the newborn. A study of the transfer of antistreptolysin from mother to foetus during pregnancy"

Brit. med. J., 1953, 1, 13-15

372 - NAËYE R.L. and BLANC W.A.

"Pathogenesis of congenital rubella"

J.A.M.A., 1965, 194, 1277-1283

373 - NANNI G., PALA V. and CINOLLO G.

"A method of immunocentrifugation in acrylamide sucrose linear density gradients"

Ital. J. Biochem., 1970, 19/3, 211-215

374 - NATVIG J.B.

"Human anti- δ -globulin antibodies specific for δ G heavy chain subclasses"

Immunology, 1970, 19, 125

375 - NATVIG J.B. et HARBOE M.

"Genetic studies on isolated deficiency of δ A globulin"

Proc. Protides biol. Fluids, 1969, 17, 99

376 - NATVIG J.B., HARBOE M., FAUJA O. and TVEIT A.

"Family studies in individuals with selective absence of δ A globulin"

Clin. exp. immunol., 1971, 8/2, 229-236

377 - NATVIG J.B. et KUNKEL H.G.

"Genetic markers of human immunoglobulins"

Ser. Haematol., 1968, 1 : 1, 66

378 - NATVIG J.B., KUNKEL H.G., YOUNT W.J. et NIELSEN J.C.

"Further studies on the δ G - heavy chain gene complexes with particular reference to the genetic markers Gm (g) and Gm (n)

J. exp. Med., 1968, 128, 763

379 - NEILL J.M., GASPARI E.L., RICHARDSON K.L.V., SUGG J.Y.

"Diphtheria antibodies transmitted from mother to child"

J. Immunol., 1932, 22, 117

380 - NETER E.

"Detection of incomplete enterobacterial antibodies in cord blood
by means of antiglobulin hemagglutination test"

Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 1957, 96, 488

381 - NETER E., RAJNOVICH E., GORZYNSKI E.A.

"Study of staphylococcal antibodies of the Ranz type : placental
transfer and titers in sera of children of various ages"

Pediatrics, 1960, 25, 21-30

382 - NIEDENFELDER W., SCHROHEWLOHER R.E. and HURST M.

"The localization of oligosaccharides in a human IgM protein"

J. Immunol., 1972, 108/2, 346-351

383 - NOSSAL G.J.V., MAKELL O.

"Genetic aspects of antibody formation"

Labor., Invest., 1961, 10, 1094-1109

384 - NOSSAL G.J.V.

"Cellular genetics of immune response"

Advanc. Immunol., 1962, 2, 163-201

385 - OBERMAN J.W., GREGORY K.O., BURKE F.G., ROSS S., RICE E.C.

"Electrophoretic analysis of serum proteins in infant and children.

I. Normal values from birth through adolescence"

New. Engl. J. Med., 1956, 25, 743-750

386 - ORIANDINI T.O., SASS-KORTSAK A., EBBS J.H.

"Serum gamma-globulin levels in normal infants"

Pediatrics, 1955, 16, 575-583

387 - OSBORN J.J., DANCIS J., JULIA J.F.

"Studies of the immunology of the newborn infant. I. Age and antibody production"

Pediatrics, 1952, 9, 736-744

388 - OSBORN J.J., DANCIS J., JULIA J.F.

"Studies of the immunology of the newborn infant. II. Interference with active immunization by passive transplacental circulating antibody"

Pediatrics, 1952, 10, 328-334

389 - OSBORN J.J., DANCIS J., ROSENBERG B.V.

"Studies of the newborn infant. III. Permeability of the placenta to maternal antibody during fetal life"

Pediatrics, 1952, 10, 450-456

390 - OUCHTERLONY O.

"Antigen - antibody reactions in gels"

Acta path. microbiol. scand., 1949, 26, 507

391 - OUCHTERLONY O.

"Antigen - antibody reactions in gels : types of reactions in coordinated systems of diffusion"

Acta. Path. Microbiol. Scand., 1953, 32, 231

392 - OUDIN J.

"Méthode d'analyse immuno-chimique par précipitation spécifique en milieu gélifié"

Cont. Rend. Acad. Sci. 1946, 222, 115

393 - PANSE M.V., DUTTA N.K.

"Cholera vaccines and placental transmission of antibodies"

J. Immunol., 1964, 93, 243-245

394 - PAPADATOS C., PAPADEVANGELOU G., ALEXIOU D. and MENDRIS J.

"Immunoglobulin levels and gestational age"

Biologia Neonatorum, 1969, 14, 365

395 - PAPADATOS C., PAPADEVANGELOU G.J., ALEXIOU D., MENDRIS J.

"Serum immunoglobulin G levels in small-for-dates, Newborn babies"

Arch. of Disease in Child., 1970, 45, 570-572

396 - PAUNZ J., CSOMA E.

"Entsteht die Scharla chimmunität des Neugeborenen auf plazentaren Wege oder durch die Laktation"

Ib. Kinderheilk., 1930, 126, 181

397 - PAUPE J. and MEYER B.

"Les moyens de défense du nouveau-né contre l'infection"

XXIè Congrès Ass. Ped. Lang. Franç., 1967. Expans. Scient., edit., Paris, t. III, p 141-241

398 - PAUPE J. et MEYER B.

"Les immunoglobulines chez le foetus et le nouveau-né. I. Evolution générale : les immunoglobulines d'origine maternelle"

Path. Biol., 1969, 17/1-2, 87-96

399 - PAUPE J. et MEYER B.

"Les immunoglobulines chez le fœtus et le nouveau-né. II. Les immunoglobulines synthétisées par l'enfant. Conclusions"

Path. Biol., 1969, 17/3-4, 191-209

400 - PAYNE R.B.

"Cord IgG and duration of labour"

Lancet, 1969, Feb. 15, 372

401 - PEETOM F. and MULDER C.

"Some results on an immunochemical analysis of fluorescein - conjugated antihuman IgM sera"

J. Pediatrics, 1969, 75 : 1125

402 - PENCEA I. et al.

"Prophylaxie du tétanos chez les nouveaux-nés par vaccination des femmes enceintes avec de l'anatoxine tétanique purifiée et absorbée"

Arch. roum. Path. exp. Microbiol., 1965, 24, 231-236

403 - PERKINS F.T., YETTS R., GAISFORD W.

"Polionyelitis immunization in infants in the presence of maternally transmitted antibody"

Brit. med. J., 1961, n° 5223, 404-406

404 - PETERSON R.D.A., COOPER M.D. and GOOD R.A.

"The pathogenesis of immunologic deficiency diseases"

Amer. J. Med., 1965, 38, 579

405 - PETERSON R.D.A. et GOOD R.A.

"Immunol. Deficiency diseases in man"

The National Foundation, 1968, vol 4, 370

406 - PETROFF S.A., STEWART F.W.

"Immunological studies in tuberculosis. IV. Concerning the resistance to infection of animals sensitized with killed tubercle bacilli"

J. Immunol., 1926, 12, 97-121

407 - PHILLIPS C.A., MELNICK J.L., YOW M.B., BAYATPAN M. and BURKHARDT M.

"Persistence of virus in infants with congenital rubella and in normal infants with history of maternal rubella"

J.A.M.A., 1965, 139, 1027-1029

408 - PHILLIPS C.A., RAWLS W.E., MELNICK J.L. and YOW M.D.

"Viral studies of a congenital rubella epidemic"

Health Lab., 1966, Sc 3, 118

409 - PIERRY M.

"Note statistique sur l'immunité vaccinale et sa transmission intra-utérine"

Lyon med., 1900, 2, 37

410 - PLAUT A.G., CALVANIICO N. and TOMASI Jr J.B.

"Immunoglobulin M : identification of an unusual fragment following high temperature trypsin proteolysis"

J. Immunol., 1972, 108/2, 289-294

411 - PLOTKIN S.A., KLAUS R.M., and WHITELEY J.P.

"Hypogammaglobulinemia in an infant with congenital rubella syndrome ; failure of I-adamantanamine to stop virus excretion"

J. Pediat. 1966, 69 : 1085

412 - PLOTKIN S.A., OSKI F.A, HARTNETT E.M., HERVADA A.R., FRIEDMAN S. and GOWING J.

"Some recently recognized manifestations of the rubella syndrome"

J. Pediat., 1965, 67, 182

413 - POLANO O.

"Die Antitoxinübergang von der Mutter auf das Kind. Ein Beitrag zur Physiologie der Placenta"

Z. Geburtsh Gynäk., 1904, 53, 456

414 - PLOTKIN S.A., RECHTEL D.J., SEDWICK W.D.

"A simple method for removal of rubella hemagglutination inhibitors from serum adaptable to finger-tip blood"

Amer. J. Epidemiol., 1968, 88, 301-304

415 - PROPP R.P. and ALPER C.A.

"C'3 synthesis in the human fetus and lack of transplacental passage"

Science, 1968, 162, 672-673

416 - QUINLIVAN L.G.

"Transplacental passage of Globuline I 131 in the rat"

Amer. J. Physiol., 1964, 207, 782-786

417 - MAO Y.S.N., RATNAKANNAN N.R., DALASUBRAMANIAM K. and GOPALAN S.K.N.

"Smallpox in a child aged 3 days"

Brit. Med., J., 1954, 2, 1459

418 - RANNEWICK G., EKELUND L., et GRUBB A.

"IgM levels in umbilical cord sera and their relation to infections during pregnancy" in

Abstr. of Proceeding, IInd European Congr. of Périnatal Med.,

London April 1970, p 43

419 - REES R.J.W., CARBUTT E.W.

"Development of immunity to tuberculosis in adult mice infected with tubercle bacilli during fetal life"

Immunology, 1961, 4, 88-93

420 - REICHEK N., MADDISON S.E. and REIMER C.B.

"Commercial antisera for immunologic tests"

New Engl. J. Med., 1969, 281, 273

421 - REIMER C.B., PHILIPPS D.J., MADDISON S.E. and SHORE S.L.

"Comparative evaluation of commercial precipitating antisera against human IgM and IgG"

The Jour. of Lab. and Clin. Med., 1970, 76/6, 949-960

422 - REMINGTON J.S., MILLER M.J. and BROWNLEE J.

"IgM antibodies in acute toxoplasmosis. II. Diagnostic significance in acquired cases"

J. Lab. Clin. Med., in press

LXVIII

423 - REMINGTON J.S., and MILLER M.J.

"I9S and 7S anti-toxoplasma antibodies in diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis"

Proc. Soc. Exper. Biol. et Med., 1966, 121, 357-363

424 - REMINGTON J.S.

"Characterization of antibodies to parasites"

in Immunologic Aspects of Parasite Infections. Proceedings of the special session held during the sixth. Meeting of the PAHO Advisery Committee on Medical Research June 13, 1967

Pan American Health Organization Scientific Publication, 1967, n° 130, p 30

425 - REMINGTON J.S., MILLER M.J., BROWNLEE J.

"IgM antibodies in acute toxoplasmosis. I. Diagnostic significance in congenital cases and a method for their rapid demonstration"

Pediatrics, USA, 1968, 41, 6, 1082-1091

426 - REMINGTON J.S.

"The present status of the IgM fluorescent antibody technique in the diagnosis of congenital Toxoplasmosis"

J. Pediatr., USA, 1969, 75, 6, 1116-1124

427 - REY J.P.

"Aspects du métabolisme normal des immunoglobulines chez le nouveau-né"

Med. et Hyg., 1968, 815, 267-268

428 - RIDADEAU-DUMAS, CUEL, PRIEUR

"Transmission des anticorps tuberculeux de la mère à son enfant"

Rev. Tuberc. (Paris), 1921, 2, 378

429 - RICHOU R.

"Sur le passage à travers le placenta de principes capables de neutraliser certaines propriétés enzymatiques des toxines staphylococ-
ciques"

C.R. Acad. Sci. (Paris), 1960, 251, 3136-3138

430 - RICKARD E.R., HORSFALL F.L.

"The relationship between neutralizing antibodies against influ-
enza. A virus in the sera of mothers and infants"

J. Immunol., 1941, 42, 267

431 - RIMINGTON C., BICKFORD J.A.

"Pre and postnatal development of immunity"

Lancet, 1947, I, 781-783

432 - RITOSSA P., LATO M.

"Problemi dell'immunità antitossica ed antibatterica dell'neonato
e dell'piccolo latante"

Aggiorn. pediat., 1957, 3, 5

433 - ROBINSON R.J.

"Assessment of gestational age by neurological examination"

Archives of Disease in Childhood, 1966, 41, 437

434 - ROGOS R. and WAGNER J.

"Quantitative immunoglobulin determination by radial immunodiffusion"

Z. Med. Labortechn., 1971, 12/1, 24-31

435 - ROSEN F.S., JANEWAY C.A.

"Immunological competence of the newborn infant"

Pediatrics, 1964, 33, 159

436 - ROSEN M.D. et JANEWAY M.D.

"The gammaglobulins (The antibody deficiency syndrome)"

New Engl. J. Med., 1966, 709-715

437 - ROTH V.N.

"Zur semiquantitativen Erfassung der beiden Serum Immunglobuline
 β 2A und β 2M in Neugeborenen und Kindesalter"

Ann. Paediat. (Basel), 1962, 199, 548-560

438 - ROWE D.S., BOYLE J.A., BUCHANAN N.W.

"Plasma immunoglobulin concentrations in twins"

Clin. Exp. Immunol., 1968, 3, 233-244

439 - ROWE D.S. and FAHEY J.L.

"A new class of human immunoglobulin : A unique myeloma protein"

Ibid., pp 171-199

440 - RUH H.C., MC CLELLAND

"Comparison of diphtheria immunity in the mother and in the newborn"

Amer. J. Dis. Child., 1923, 25, 59

441 - SABIN A.B.

"Antipolyomyelitic substance in milk of human beings and certain cows"

Amer. J. Dis. Child., 1950, 80, 866

442 - SABIN A.B., FELDMAN H.A.

"Persistence of placentally transmitted antibodies in normal children in relation to diagnosis of congenital toxoplasmosis"

Pediatrics, 1949, 4, 660-664

443 - SAHLAR K., SCHWARTZ R.S.

"The immunoglobulin sequence. I. Arrest by 6 mercaptopurine and restitution by antibody, antigen or splenectomy"

J. Immunol., 1965, 95, 345-354

443 - SAHLAR K., SCHWARTZ R.S.

Bis

"The immunoglobulin sequence. II. Histological effects of the suppression of γ M and γ G antibody synthesis"

Int. Arch. Allergy., 1966, 29, 52-68

444 - SAINT-ANNE-DARGASSIES S.

"La maturation neurologique du prématuré"

Etudes Néonatales, 1955, 4, 71

445 - SANDER G.

"Storage of virus infected tissue culture substrates for the detection of serum antibodies by immunofluorescence"

J. Clin. path., G.B., 1969, 22, 737

446 - SCANDURRA D., BIONDI-VILLAROEL G.

"Titolo antistafilolisinico nel neonato en nella madre"

Minerva pediat. (Torino), 1961, 13, 495-496

447 - SCHEIDEGGER J.J.

"Une micro-méthode de l'immunoélectrophoreses"

Int. Arch. Allergy, 1955, 7, 103

448 - SCHEIDEGGER J.J., MARTIN E., RIOTTON G.

"L'apparition des diverses composantes antigéniques du sérum au cours du développement foetal"

Schweiz. Med. Wschr., 1956, 86, 224-226

449 - SCHEIDEGGER J.J., MARTIN DU PAN R.

"Etude immunoélectrophorétique des protéines sériques du nouveau-né et du nourrisson"

Et. Néonatal., 1957, 6, 135-144

450 - SCHNEEGANS E.

"La maturation des immunoglobulines sanguines chez les prématurés est-elle influencée par l'élevage en milieu semi-stérile"

Med. Infant., 1965, 72, 563-565

451 - SCHNEEGANS E.

"Problèmes immunologiques chez le prématuré. Etude critique des conditions d'élevage"

Strasbourg med., 1966, 17, 395-413

452 - SCHNEIDER L., PAPP G.

"Beitrage zur Übertragung der Agglutinine von der Mutter auf das
Neugeborene"

Arch. Kinderheilk., 1938, II4, 91

453 - SCHNEIDER L., SZATHMÁRY J.

"Über die Immunität der neugeborenen Säugetiere"

Z. Immun. Forsch., 1938, 458, 94

454 - SCHNEIDER L., SZATHMÁRY J.

"Über die Immunität der neugeborenen Meerschweinchen"

Z. Immun. Forsch., 1940, 98, 24

455 - SCHICK B.

"Diaplacental infection of the foetus with the virus of german
measles despite immunity of the mother. Analogous observations in
smallpox"

Acta paediat. (Uppsala), 1949, 38, 563

456 - SCHONGUT L., BACKHAUSZ R., MÁJOS J. et al

"IgA deficiency states in infancy and childhood"

Gyermekgyógyászat, 1970, 21/4, 523-535

457 - SCHUBERT J., GRUNBERG A.

"Zur frage der Übertragung von Immun-Antikörpern von der Mutter auf
das Kind"

Schweiz med. Wschr, 1949, 79, 1007

458 - SCHULTZE H.E. and HEREMANS J.F.

"Molecular biology of human protein. Nature and Metabolism of Extracellular Proteins"

Vol. I, New York : Elsevier Publishing Co, p 356, 1966

459 - SCHUMACHER K. und KESSLER M.

"Quantitative Bestimmung von Serumproteinen durch radiale Immuno-diffusion"

Z. Klin. Chem. u. Klin. Biochem. 1968, 6, 193-197

460 - SCOLARI L., PICARD J.J. und HEREMANS J.F.

"Quantitative determination of human α_2 -macroglobulin by means of immunoelectrophoresis"

Clin. chim. Acta, 1968, 19, 25-32

462 - SCOTTI A., LOGAN L.

"A specific IgM antibody test in neonatal congenital syphilis"

J. Pediatr., USA, 1968, 73, 2, 242-243

463 - SCOTTI A., LOGAN L., CALDWELL J.C.

"Fluorescent antibody test for neonatal congenital syphilis : a progress report"

J. Pediatr., USA, 1969, 75, 6, 1-6

464 - SELIGMANN M., FUDENBERG H. H. and GOOD R.A.

"A proposed classification of primary immunologic deficiencies"

Amer. J. Med., 1968, 45, 817

465 - SENECAI J., DENTON M.

"Etude comparative des protéines sériques de la mère, de l'enfant et du cordon à la maternité africaine de Dakar. Considérations sur la transmission des gammaglobulines"

Bull. med. Afr. occid. franç., 1957, 2, 303

466 - SERRA G.B., AIUTI F., UNGARI S., REVERBERI L. et TURIELLI G.

"Produzione fetale di immunoglobuline in corso di infezioni congenite"

Minerva pediat., 1967, 19, 591

467 - SEVER J.L.

"Application of a microtechnique to viral serological investigations"

J. Immunol., 1962, 88, 320

468 - SEVER J.L.

"Immunological response to perinatal infections"

J. Pediat., 1969, 75, 1111-1124

469 - SEVER J.L., HARDY J.B., KORONES S.B., GILKESON H.R., CORRIDON L.,

LEY A.C., TZAN N., YARNICK D.

"Cord immunoglobulins in a middle class caucasian population"

J. Pediat., 1969, 75, 1224-1230

470 - SEVERI F.

"Titoli di antitossina difterica nel sangue delle madri, delle funicolo ombilicale e dei neonati a termine"

Aggiorn. Pediat., 1957, 3, 77

471 - SHERIDAN M.D.

"Final report of prospective study of children whose mothers had rubella in early pregnancy"

Brit. M.J. 1964, 2, 536-539

472 - SHERMAN W.D., HAMPTON S.F., COOKE R.A.

"Placental transmission of antibodies in skin sensitive type of human allergy"

J. exp. Med., 1940, 72, 611-621

473 - SHUMAN H.H.

"Varicella in the newborn"

Amer. J. Dis. Child., 1939, 53, 564

474 - SIEDER O.F. Jr, FULGINITI V.A., BRAZIE J. and UMLAUF H.J. Jr

"In utero infection of fetus by herpes simplex virus"

J. Pediat., 1966, 69, 30-34

475 - SIEDER O.F., KILGUS A.H., FULGINITI V.A., PEARLMAN D.

"Immunological response of the newborn infant to coxsackie B-4 infection"

Pediatrics, 1967, 40, 444

476 - SIEGEL M. and FUERST H.T.

"Low birth weight and maternal virus diseases"

J.A.M.A., 1966, 197, 680

477 - SILVERSTEIN A.M.

"Congenital syphilis and the timing of immunogenesis in the human fetus"

Nature (Lond.), 1962, 194, 196-199

478 - SILVERSTEIN A.M.

"Ontogeny of the immune response"

Science, 1964, 144, 1423

479 - SILVERSTEIN A.M., LUKES R.J.

"Fetal response to antigenic stimulus. I. Plasmacellular and lymphoid reactions in the human foetus to intrauterine infection"

Lab. Invest., 1962, 11, 918-932

480 - SILVERSTEIN A.M., UHR J.W., KRANER K.L., LUKES R.J.

"Fetal response to antigenic stimulus. II. Antibody production by the fetal lamb"

J. exp. Med., 1963, 117, 799-812

481 - SILVERSTEIN A.M., THORDECKE G.J., KRANER K.L., LUKES R.J.

"Fetal response to antigenic stimulus. III. γ - globulin production in normal and stimulated fetal lambs"

J. Immunol., 1963, 91, 384-395

482 - SINGER S.J. and THORPE N.D.

"On the location and structure of the active sites of antibody molecules"

Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1966, 60, 1371-1376

483 - SMITH R.T.

"Immunity in infancy"

Pediat. Clin. N. Amer., 1960, 7, 269

484 - SMITH R.T.

"Response to active immunization of human infants during the neonatal period. Cellular aspects of immunity"

in Ciba Foundation Symposium (G.E.X.), WOLSTENHOLME and M. O'CONNOR, Editors, London, J. and A. Churchill, Ltd, 1960, 348

485 - SMITH R.T.

"Immunological tolerance as a developmental phenomenon"

Pediatrics, 1964, 34, 14

486 - SMITH R.T.

"Human immunoglobulins. A guide to nomenclature and clinical application"

Pediatrics, 1966, 37, 822

487 - SMITH R.T., EITZMAN D.V., CATLIN M.E., WIRTZ E.O., MILLER B.E.

"The development of the immune response. Characterization of the response of the human infant and adult to immunization with Salmonella vaccines"

Pediatrics, 1964, 33, 163-183

488 - SMITH R.T., JAMES J., EITZMAN D.V.

"Production of type I9S globulins antibody by neonatal infants in response to typhoid immunization"

Amer. J. Dis. Child., 1953, 96, 644

489 - SOLOMON J.D.

"The appearance and nature of opsonins for goat erythrocytes during the development of the chicken"

Immunology, 1966, II, 79-87

490 - SOOTHILL J.F., HAYES K. and DUDGEON J.A.

"Immunoglobulins in congenital rubella"

Lancet, 1966, I, 1385-1388

491 - SOREZ J.P., LELONG M., POLAERT J., SCHAFFNER E.

"Intérêt du dosage des Ig sériques en pédiatrie"

Thèse Doct. Méd. Lille, 1971

492 - SOUTH M.A. and GOOD R.A.

"Hypogammaglobulinemia in a child with congenital rubella syndrome"

J. Pediat., 1966, 69, 922

493 - SOUTH M.A., COOPER M.D., WOLLHEIM F.A. and GOOD R.A.

"The IgA system II : the clinical significance of IgA deficiency"

Amer. J. Med., 1966, 44, 160

494 - SQUIRE J.R.

"Hypogammaglobulinemia in Great Britain"

Acta Haemat. (Basel), 1960, 24, 99

495 - STEINBERG A.G. and WILSON J.A.

"Hereditary globulin factors and immune tolerance in man"

Science, 1963, 140, 303

496 - STERNBERG J., DAGENAIS-PERUSSE P. and DREYFUSS H.

"Serum proteins in parturient mother and newborn : an electrophoretic study"

Canad. med. Ass. J., 1956, 74, 49

497 - STERZL J. and SILVERSTEIN L.M.

"Développement de la compétence immunologique dès la 20^e semaine I.U. voire plus tôt"

Adv. Immunol., 1967, 6, 337-459

498 - STIEHM E.R.

"Radial diffusion technique for the quantitative estimation of precipitating antibody"

J. Lab. Clin. Med., 1967, 70, 528

499 - STIEHM E.R., ALMAN A.J., CHERRY J.

"Elevated cord macroglobulins in the diagnosis of intrauterine infections"

New Engl. J. Med., 1966, 275, 971-977

500 - STIEHM E.R., FUDENBERG H.H..

"Serum levels of immunoglobulins in health and disease : a survey"

Pediatrics, 1966, 37, 715-727

501 - STIEHM E.R., VAERMAN J.P. and FUDENBERG H.H.

"Plasma infusions in immunologic deficiency states : metabolic and therapeutic studies"

Blood (in press)

502 - STREAM J., GELFAND M., PAVILLANIS V., STERNBERG J.

"Maternal fetal relationship : placental transmission of poliomyelitis antibodies in newborn"

Canad. med. Ass. J., 1957, 77, 315-317

503 - SUSSMAN M.L., STRAUSS L. and HODES H.L.

"Fatal coxsackie group B virus infection in the newborn. Report of a case with necropsy findings and brief review of the literature"

Amer. J. Dis. Child., 1959, 97, 483

504 - SUSSMAN S.

"The passive transfer of antibodies to Escherichia Coli OIII.

D4 from mother to offspring"

Pediatrics, 1961, 27, 300-313

505 - SVEHAG S.E., BLOTH B. and SELIGMAN M.

"Ultrastructure of papain and pepsin digestion fragments of human IgM globulins"

J. exp. Med., 1969, 130, 691

506 - TERRY W.D. and FAHEY J.L.

"Subclasses of human γ 2-globulin based on differences in the heavy polypeptide chains"

Science, 1964, 146, 400-401

507 - THOM H., MC KAY E., GRAY D.W.

"Protein concentrations in the umbilical cord plasma of premature and mature infants"

Clin. Sci., 1967, 33, 433

508 - THOM H., MC KAY E., GRAY D.W.

"Immunoglobulins in umbilical cord plasma. I. Healthy infants"

Arch. Dis. Child., 1967, 42, 259-263

509 - TOMASI Th. B. Jr

"Human Immunoglobulin A"

New Engl. J. Med., 1968, 279, 1327

510 - TOMASI T.B. and DEINENSTOCK J.

"Secretory immunoglobulins"

Advanc. Immunol., 1968, 9, 1

511 - TOMASI T.B., DULL D.M., TOURVILLE D.R. et al

"Distribution and synthesis of human secretory components" The Secretory Immunologic System. Proceedings of the Vero Beach, Florida Conference, Washington, D.C., US Government Printing Office, 1970

512 - TOMASI T.B. Jr and CALVANICO N.

"Human secretory γ A"

Fed. Proc., 1968, 27, 617 (Abstr.)

513 - TOMASI T.B. and CZERWINSKI D.S.

"Immunol. Deficiency Diseases in Man"

The National Foundation, 1968, vol 4, 270

514 - TOMASI T.B., TAN E.M., SOLOMON A. and PRENDERGAST R.A.

"Characteristics of an immune system common to certain external secretions"

J. Exp. Med., 1965, 121, 101-124

515 - TOMKIN G.H., MAWHINNEYH, NEVIN N.C.

"Isolated absence of IgA with autosomal dominant inheritance"

Lancet, 1971, 17/7, 124

516 - TOOMEY J.A.

"Agglutinins in mother's blood, baby's blood, mother's milk and placental blood"

Amer. J. Dis. Child., 1934, 47, 521

517 - TURGEON P., ROBERT J. and TURGEON F.

"Study of serum and tracheobronchial immunoglobulins"

Un. Med. Canada, 1971, 100/2, 232-239

518 - UHR J.W.

"The heterogeneity of the immune response"

Science, 1964, 145, 457

519 - UHR J.W., BAUMANN J.B.

"Antibody formation. I. The suppression of antibody formation by passively administered antibody"

J. exp. Med., 1961, 113, 935-957

520 - UHR J.W., BAUMANN J.B.

"Antibody formation. II. The specific anamnestic antibody response"

J. exp. Med., 1961, 113, 959-969

521 - UHR J.W., DANCIS J., FRANKLIN E.C., FINKELSTEIN M.S., LEWIS E.W.

"The antibody response to bacteriophage X 174 in newborn premature infants"

J. Clin. Invest., 1962, 41, 1509-1513

522 - UHR J.W., DANCIS J., NEWMANN C.G.

"Delayed type hypersensitivity in premature neonatal humans"
Nature (Lond.), 1960, 187, 1130-1131

523 - URQUHART G.E.D., LOGAN R.W. and IZATT M.H.

"Sudden unexplained death in infancy and hyperimmunization"
J. Clin. Path., 1971, 24/3, 736-739

524 - URBACH G.I.

"Fetal - maternal - placental immunologic relationship"
Amer. J. Obstet. Gyn., 1970, Vol. 21, n°4

525 - USHER R., MC LEAN F., and SCOTT K.E.

"Judgment of fetal age. II. Clinical significance of gestational age and an objective method for its assessment"
Pediatric Clinics of North America, 1966, 13, 835

526 - VAERMAN J.P., HEREMANS J.F., VAERMAN C.

"Studies on the immune globulins of human serum. A method for the simultaneous isolation of the three immune globulins (gamma I G, gamma I M and gamma I A) from individual serum samples"
J. Immun., 1963, 91, 7-10

527 - VAERMAN J.P., LEDACQ-VERHEYDEN A.M., SCOLARI L. and HEREMANS J.F.

"Further studies on single radial immunodiffusion. I. Direct proportionality between area of precipitate and reciprocal of antibody concentration"
Immunochimistry, 1969, 6, 279

528 - VAEIRMAN J.P., IEMACQ-VERHEYDEN A.M., SCOLARI L. and HEREMANS J.F.

"Further studies on single radial immunodiffusion. II. The reversed system : Diffusion of antibodies in antigen-containing gels"

Immunochemistry, 1969, 6, 287

529 - VAHLQUIST B.

"Immunity of full term newborns and prematures"

Lancet, 1949, 16, 256

530 - VAHLQUIST B.

"Placental transfer of antibodies in human beings"

Et. neonatal., 1952, 1, 31-39

531 - VAHLQUIST B.

"The transfer of antibodies from mother to offspring"

Advanc. Pediat., 1958, 10, 305-336

532 - VAHLQUIST B.

"Neonatal Immunity"

Amer. J. Dis. Child., 1960, 99, 729-734

533 - VAHLQUIST B., LAGERCRANTZ R., NORDBRING F.

"Maternal and fetal titers of antistreptolysin and antistaphylo-
lysin at different stages of gestation"

Lancet, 1950, 2, 851-853

534 - VAN ALTEN P.J., SCHETCHIAN A.M.

"Immunity in embryos. Anolysis in young chicks suggests a new explanation for some puzzling properties of embryos"

J. exp. Zool., 1963, 153, 107

535 - VERGANI C., STADILINI R. und AGOSTINI A.

"Quantitative determination of serum immunoglobulins by single radial immunodiffusion on cellulose acetate"

Immunochimistry, 1967, 4, 233-237

536 - VENERAL DISEASE RESEARCH LABORATORY

"Technique for the fluorescent treponemal antibody-adsorption (FTA-ABS) test"

Health Lab. Sci., USA, 1960, 5, 23-30

537 - VIALATTE J., PAUPE J.

"Difficultés d'interprétation du test de Nelson chez le nourrisson"

Rev. Path. Gen., 1959, 7II, 1003-1006

538 - VIGNES H., RICHOU R., RAMON P.

"De la coexistence dans les sérums humains des antitoxines diphtériques et staphylococcique naturellement acquises ; leur transmission de la mère au fœtus à travers le placenta ; leur élimination par le lait"

Rev. Immunol., 1948, 12, 1-13

539 - VINAY C.

"Vaccine et variole au cours de la grossesse"

Lyon méd., 1960, I, 397

LXXXVII

540 - VIVELL O.

"Die immunoglobulin in den ersten Lebnjahren"

Arch. Kinderheilk, 1970, 181/3, 211-217

541 - VIVELL O., SICK T.

"Immuno-electrophoretic studies on the development of serum proteins in man"

Z. Kinderheilk, 1960, 84, 349-364

542 - VOGT E.

"Selective filtration of syphilitic reagins through the placenta"

Acta Paediat. (Uppsala), 1954, 43, 247

543 - VON GROER F., KASSOVITZ K.

"Studien über die normale Diphtherieimmunität des Menschen II.

Über das Verhalten des normalen Diphtherie Antitoxins bei Mütter und Neugeborenen"

Z. Immun. Forsch., 1914, 23, 108-126

544 - WALKER W.M., and MC KEE A.P.

"Asian influenza in pregnancy. Relationship to fetal anomalies"

Obstet. and Gynec., 1959, 13, 394

545 - WARNER N.L.

"The expanding family of human immunoglobulins"

Med. J. Aust., 1969, 2, 506-514

LXXXVIII

546 - WARREN R.J., LEPOW M.L., BARTSCH G.E. and ROBBINS F.C.

"Relationship of maternal antibody, breast feeding, and age to susceptibility of newborn infants to infection with attenuated poliovirus"

Pediatrics, 1964, 34, 4-13

547 - WASZ-HOCKERT, WÄGER O., HAUTALA T., WIDHOLM O.

"Transmission of antibodies from mother to fetus"

Ann. Med. exp. Fenn., 1956, 34, 444

548 - WEBB T. and GOODMAN H.C.

"The structure and function of immunoglobulins"

Mod. Trends. Immun., 1967, 2, 151-187

549 - WELLER T.H., ALFORD C.A. and NEVA F.A.

"Retrospective diagnosis by serological means of congenitally acquired rubella infection"

New Engl. J. Med., 1964, 270, 1039

550 - WELLER T.H. and HANSHAW J.B.

"Virologic and clinical observations on cytomegalic inclusion disease"

New Engl. J. Med., 1962, 266, 1233-1244

551 - WERDER-KIND H.

"Das Serumweisbild beim Frühgeborenen"

Helv. Ped. Acta, 1963, 18, 450-460

552 - WEST C.D., HINRICHS V. and HINKLE N.H.

"Quantitative determination of serum globulins beta 2A and beta 2M
by immunoelectrophoretic analysis"

J. Lab. and Clin. Med., 1961, 58, 137-148

553 - WEST C.D., HONG R., HOLLAND H.H.

"Immunoglobulin levels from the newborn period to adulthood and
in immunoglobulin deficiency states"

J. Clin. Invest., 1962, 41, 2054-2064

554 - LON R. WHITE M.D., JOHN L. SEVER, Ph. D, and F., PAUL ALERA M.D.,
BETHESDA M.D., and WASHINGTON D.C.

"Maternal and congenital rubella before 1964 : frequency, clinical
features and search for isoimmune phenomena"

Pediatrics, fev. 1969, vol 74, n°2, pp 198-207

555 - WIDDAS W.F.

"Some aspects of foetal and placental physiology"

Et. neonatal., 1954, 3, 1965

556 - WIENER A.S.

"The half-life of passively acquired antibody globulin molecules
in infants"

J. exp. Med., 1951, 94, 213-221

557 - WIENER A.S.S., SILVERMAN I.J.

"Permeability of the human placenta to antibodies : quantitative
study"

J. exp. Med., 1940, 71, 21-27

558 - WILKEN H., CIAER J.

"Das Verhalten der Immunglobuline bei gesunden Schwangeren und Spätgestosen sowie deren Neugeborenen. I. Papierelektrophoretische Untersuchungen. II. Immunoelktrophoretische Untersuchungen"
Gynaecologia (Basel), 1964, 153, 304-320

559 - WILLIAMS L.A. and CHASE H.W.

"Methods in Immunology and Immunochemistry"
Vol. II, Academic Press, New York and London, 1968

560 - WLODARCZAK K.

"Antibodies against Klebsiella somatic antigens in sera of newborn babies, their mothers and of infants"
Ann. Immunol. (Poznan), 1970, 2/1, 49-54

561 - WILSON I.D.

"Studies on the products of peptic digestion of IgA"
Immunology, 1971, 20/3, 327-339

562 - WILSON H.G., HEINS H.L., IMAGAWA D.T., and ADAMS J.M.

"Teratogenic effects of Asian influenza"
J. Amer. med. Ass., 1959, 171, 638

563 - WILSON C.L., HESSELTINE N.C.

"Effect of lymphogranuloma venereum on pregnancy, labor and the fetus"
Amer. J. Obstet. Gynec., 1942, 43, 459

564 - WILSON I.D., SOLTIS R.D. and WILLIAMS R.C. Jr

"Naturally occurring human antibodies to pepsin-digested IgA"

Blood, 1970, 36, 390

565 - WILSON I.D., and WILLIAMS R.C. Jr

"Two distinct groups of immunoglobulin A(IgA) revealed by peptic digestion"

J. Clin. Invest., 1969, 48, 2409

566 - WOLLHEIM F.A. and WILLIAMS R.C. Jr

"Studies on macroglobulins of human serum. I. Polyclonal immunoglobulin class M(IgM) increase in infectious mononucleosis"

New Engl. J. Med., 1966, 274, 61-67

567 - WONG P.W.K., BURNSTINE R.C. and HSIA D.Y.Y.

"Neonatal hepatitis in twin pregnancy"

Pediatrics, 1965, 36, 138-140

568 - WORLD HEALTH ORGANISATION (1964)

Committee on Nomenclature of Human Immunoglobulins

Bull. Wld. Org. 30, 447

569 - YANG S.L., KLEINMAN A.M., ROSENBERG E.B. and WEI P.Y.

"The effect of labor and mode of delivery on immunoglobulin concentrations in the neonate"

Amer. J. Obstet. Gynec., 1971, 109/1, 78-81

570 - YEIVIN R., SALZVERGER M., OLITZKI A.L.

"Development of antibodies to enteric pathogens : placental transfer of antibodies and development of immunity in childhood"

Pediatrics, 1956, 18, 19-23

571 - YEUNG C.Y., HOBBS J.B.

"Serum γ globulins levels in normal, prematures, post-natures and "small-for-date" newborn babies"

Lancet, 1968, June I, 1167-1170

572 - YLINEN O. and JÄRVINEN P.A.

"Parotitis during pregnancy"

Acta Obstet. Gynec. Scand., 1953, 32, 121

573 - ZAPP E.

"Immunoelktrophoretische Untersuchungen zur Herkunft des γ globulins beim Neugeborenen"

Mschr. Kinderheilk., 1960, 108, 120-123

574 - ZAPP E., KEUTEL N.K.

"Verfleichende Untersuchungen über das Serumweisbild bei Müttern und Neugeborenen und die Placenta-proteine"

Clin. Chin. Acta., 1960, 5, 366-374

575 - ZEIDBERG L.D., GLASS R.S., HUTCHESON R.H.

"The placental transmission of histoplasmosis complement fixing antibodies"

Amer. J. Dis. Child., 1957, 94, 179-184

576 - ZONDEK B., and BROMBERG Y.M.

"Infections hepatitis in pregnancy"

Am. J. Dis. Child., 1957, 94, 222

S O M M A I R E

Introduction	page 1
I Généralités sur l'infection	2
I 1. Voies de l'infection	2
I 1.1. L'infection ante-natale peut survenir avant tout début de travail	2
I 1.1.1. En faveur du passage transplacentaire	2
I 1.1.2. L'infection par contiguité	3
I 1.2. L'infection peut survenir du début du travail jusqu'à la fin de l'expulsion	4
I 1.3. L'infection survient parfois chez le nouveau-né à terme	4
I 2. Les germes en cause	5
I 2.1. Les virus	5
I 2.2. Les bactéries	7
I 2.3. Les protozoaires	11
I 2.4. Les mycoses	12
II Moyens de défense du nouveau-né contre l'infection	14
II 1. Défense anti-infectieuse. Classification des Immunoglobulines	14
II 1.1. Les défenses externes : revêtement cutanéomuqueux	14
II 1.2. La réaction inflammatoire	15
II 1.3. Les défenses cellulaires	15
II 1.4. Facteurs humoraux non spécifiques	16
II 1.4.1. Le complément	17
II 1.4.2. Le lysozyme	18
II 1.5. Les défenses humorales spécifiques	18
II 1.5.1. Généralités	18
II 1.5.2. Structure	19
II 1.5.3. Les différentes classes d'immunoglobulines	23
II 1.5.3.1. Les IgG	23
II 1.5.3.2. Les IgA	24

II 1.5.3.3. Les IgM	25
II 1.5.3.4. Les IgD	26
II 1.5.3.5. Les IgE	26
II 2. Evolution de la réponse immunitaire	29
II 2.1. Importance de la période néo-natale dans les phénomènes immunitaires	29
II 2.1.1. Formation des anticorps : la réponse immunitaire	29
II 2.1.2. Théories de la synthèse des anti- corps	30
II 2.1.2.1. Les théories instructives	30
II 2.1.2.2. Les théories sélectives	31
II 2.1.3. Lieu de formation des anticorps	32
II 2.1.3.1. Les lymphocytes	33
II 2.1.3.2. Le macrophage	33
II 2.1.3.3. Organes et tissus intervenant dans la réponse immunologique	33
II 2.2. Les immunoglobulines chez le nouveau-né	36
II 2.2.1. Les immunoglobulines G	36
II 2.2.2. Les immunoglobulines M	37
II 2.2.3. Les immunoglobulines A	38
II 2.3. Origine des Immunoglobulines du nouveau-né	38
II 2.3.1. Origine maternelle	38
II 2.3.2. Conséquences de la transmission pla- centaire	39
II 2.3.3. Production active des anticorps par l'enfant	40
II 2.3.3.1. Le foetus	41
II 2.3.3.2. Synthèse des immunoglobulines par le nouveau-né	43
II 2.4. L'intérêt éventuel des injections de glo- bulines γ chez le prématuré	44
III Expression clinique de l'infection chez le nouveau-né	46
III 1. Infections bactériennes	46
III 1.1. Les bacilles à Gram +	46
III 1.2. Les bacilles à Gram -	47

III 1.3. Les cocci à Gram +	48
III 1.4. Les cocci à Gram -	49
III 1.5. Le mycobacterium tuberculosis	49
III 2. Les leptospires, rickettsies et tréponèmes	50
III 3. Les infections à Chlamydiae	50
III 4. Certaines parasitoses	50
III 4.1. L'amibiase	50
III 4.2. La toxoplasmose	50
III 5. Les affections virales	51
III 5.1. La maladie généralisée des inclusions cytomégaliqes	51
III 5.2. La maladie herpétique	52
III 5.3. La rubéole	53
III 5.3.1. Manifestations communes	53
III 5.3.2. Manifestations plus rares	53
III 5.4. La poliomyélite	54
III 5.5. Le virus coxsachie	54
III 5.6. Les virus de l'hépatite	55
III 5.7. Les autres virus	55
IV Rappel des techniques de dosage des Immunoglobulines	56
IV 1. L'électrophorèse	57
IV 2. L'immunoélectrophorèse	57
IV 3. Dosage des protéines plasmatiques par immuno- diffusion	58
IV 3.1. La diffusion simple	58
IV 3.2. La diffusion double d'OUCHTERLONY	59
IV 3.3. L'immunodiffusion radiale (R.I.D.)	59
IV 3.3.1. Principe	61
IV 3.3.2. Déductions	64
IV 3.4. Le procédé que nous avons adopté (commer- cialisé par les Laboratoires HYLAND sous la dénomination "d'Immunoplate")	65
IV 3.4.1. Les quantités d'antigène	65
IV 3.4.2. Les mesures des anneaux	65
IV 3.4.3. Au total	65
IV 3.5. Applications	66

V Aspect historique du dosage des Immunoglobulines chez l'enfant comme moyen de dépistage des infections intra-utérines	69
V 1. Introduction	69
V 2. Evolution de l'étude des immunoglobulines sériques, en tant que témoins de la réponse du foetus à l'infection	70
V 2.1. Chronologie des principaux travaux	70
V 2.2. Etude analytique de quelques maladies	92
V 2.2.1. La rubéole	92
V 2.2.2. La toxoplasmose congénitale	99
V 2.2.3. La syphilis congénitale	99
V 2.2.4. La maladie des inclusions cytomégalliques	100
V 2.2.5. Autres maladies	101
V 2.3. Au total	101
VI Notre contribution à l'approche du diagnostic précoce des infections néo-natales contractées in utero	103
VI 1. Protocole de dosage utilisé pour l'évaluation des taux d'immunoglobulines sériques	103
VI 1.1. Description et modalité d'emploi des plaques HYLAND	103
VI 1.2. En pratique	104
VI 2. Notre matériel	107
VI 3. Notre méthode	107
VI 3.1. Les critères concernant l'enfant dans la période néo-natale	107
VI 3.1.1. Les uns définissent les caractéristiques somatiques à la naissance	107
VI 3.1.2. Les autres évoquent les processus pathologiques	108
VI 3.2. Les renseignements concernant l'anamnèse maternelle	108
VI 4. Analyse de nos résultats	108
VI 4.1. Construction de l'histogramme témoignant de la distribution des IgM au niveau de notre échantillonnage	112

VI 4.2. Analyse des éléments spécifiques de la période post-natale précoce ainsi que de l'anamnèse gravidique maternelle chez 19 des 98 enfants chez qui le taux d'IgA est différent de zéro	120
VI 4.3. Investigations au niveau des IgG	125
VI 4.3.1. Les histogrammes	125
VI 4.3.2. L'étude des éléments gravidiques maternels	125
VI 4.3.3. La distribution des IgG en fonction du terme des enfants	130

VII Conclusions	132
-----------------	-----

Bibliographie	de I à XCII
---------------	-------------

